

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年6月24日 (24.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/052863 A1

(51) 国際特許分類: C07D 215/44, 221/14, 401/06, 401/12, 401/14, 405/06, 405/14, 409/06, 409/14, A61K 31/4706, 31/4709, A61P 1/02, 1/04, 3/10, 5/14, 7/00, 7/02, 9/00, 9/10, 9/14, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/02, 17/04, 17/06, 21/00, 21/04, 25/00, 25/02, 25/04, 25/28, 27/02, 29/00, 29/02, 31/04, 31/10, 33/02, 35/00, 35/02, 35/04, 37/04, 37/06, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015608

(22) 国際出願日: 2003年12月5日 (05.12.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願2002-354511 2002年12月6日 (06.12.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醗酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小寺 治 (KOTERA, Osamu) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 大島 悦男 (OSHIMA, Etsuo) [JP/JP]; 〒100-8185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和醗酵工業株式会社 本社内 Tokyo (JP). 上野 公久 (UENO, Kimihisa) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 池村 俊秀 (IKEMURA, Toshihide) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和

醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 真部 治彦 (MANABE, Haruhiko) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 澤田 将真 (SAWADA, Masatsugu) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 三村 英樹 (MIMURA, Hideki) [JP/JP]; 〒411-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩1188 協和醗酵工業株式会社 医薬総合研究所内 Shizuoka (JP). 宮地 宏昌 (MIYAJI, Hiromasa) [JP/JP]; 〒194-8533 東京都町田市旭町3丁目6番6号 協和醗酵工業株式会社 東京研究所内 Tokyo (JP). 野中 裕美 (NONAKA, Hiromi) [JP/JP]; 〒351-0006 埼玉県朝霞市仲町2-2-38-902 Saitama (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

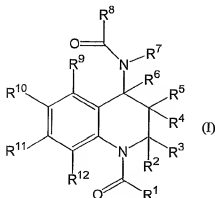
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

[続表有]

(54) Title: ANTI-INFLAMMATORY AGENT

(54) 発明の名称: 抗炎症剤



(57) Abstract: An anti-inflammatory agent which contains as an active ingredient either a 4-aminotetrahydroquinoline derivative represented by the formula (I): (I) (wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, (un)substituted lower alkyl, (un)substituted aryl, etc.; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are the same or different and each represents hydrogen, (un)substituted lower alkyl, etc.; R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> are the same or different and each represents hydrogen, etc.; R<sup>6</sup> represents hydrogen, etc.; R<sup>7</sup> represents (un)substituted cycloalkyl, (un)substituted aryl, etc.; R<sup>8</sup> represents (un)substituted lower alkyl, (un)substituted aryl, etc.; and R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, and R<sup>12</sup> are the same or different and each represents hydrogen, halogeno, (un)substituted lower alkyl, etc.) or a pharmacologically acceptable salt of the derivative.

[続表有]

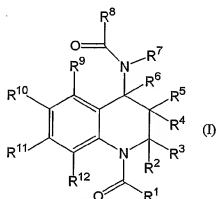
WO 2004/052863 A1



2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

式 (I)



(式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール等を表し、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表し、

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は同一または異なって水素原子等を表し、

R<sup>6</sup>は水素原子等を表し、

R<sup>7</sup>は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール等を表し、

R<sup>8</sup>は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール等を表し、

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>は同一または異なって水素原子、ハロゲン、置換もしくは非置換の低級アルキル等を表す) で表される4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理的的に許容される塩を有効成分として含有する抗炎症剤。

## 明 細 書

## 抗炎症剤

## 技 術 分 野

本発明は4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗炎症剤、抗炎症活性を有する4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩等に関する。

## 背 景 技 術

これまでにいくつかの1-アシル-4-アセチルアミノテトラヒドロキノリン誘導体が知られている [ジュルナル・オブシェイ・キミイ (Zh. Obshch. Khim.)、44巻、675頁 (1974年) ; トゥルデー・プロブレミーニャ・ラボラトリー・キミイ・ヴィソコモレクチャーリニイ・ソエディニーニエ (Tr. Probl. Lab. Khim. Vysokomol. Soedin.)、4巻、5頁 (1966年) ; ジュルナル・オルガニシエスコイ・キミイ (Zh. Org. Khim.)、3巻、753頁 (1967年) ]。また4位置換キノリン誘導体のコンビナトリアルライブラリーの固相合成法が知られている (US6,262,269)。

4-アミノテトラヒドロキノリン骨格を有する化合物としては、1-アシル-4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体がアポリポタンパクA-I産生促進薬 (特開2002-53557) 及び可溶性ペータ・アミロイド前駆タンパク質分泌促進剤 (W001/76629) として知られている。テトラヒドロキノリン環の6位または7位にトリフルオロメチルを有する1-アシル-4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体が気道炎症及び気道過敏性治療薬として知られている (W093/19755)。テトラヒドロキノリン環の5位、6位または7位のいずれかにトリフルオロメチルを有する1-アシル-4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体が気管支拡張薬及び降圧剤として知られている (W091/09031)。4-アシルアミノテトラヒドロキノリン誘導体がアンドロゲン受容体アゴニストもしくはアンタゴニスト (W002/22585) またはシグナル伝達阻害剤 (W000/27802) として知られている。1-アシル-4-アルコキシカルボニルテトラヒドロキノリン誘導体が、コレステリルエステル転移酵素阻害剤として知られている (W002/22598)。また1-アシルテトラヒドロキノリン誘導体がSTAT6活性調節因子として知られている (W002/79165)。

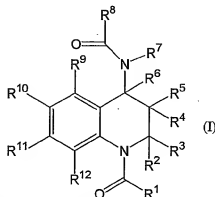
## 発 明 の 開 示

本発明の目的は、4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗炎症剤、抗炎症活性を有する4-アミノテトラヒドロキノリン

誘導体またはその薬理学的に許容される塩等を提供することにある。

本発明は、以下の(1)～(31)に関する。

(1) 式(I)



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の複素環基、CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> (式中、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>は同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表すが、R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>が同時に水素原子にはならない) またはNR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (式中、R<sup>c</sup>及びR<sup>d</sup>は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す) を表し、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は同一または異なって水素原子、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基またはCONR<sup>a1</sup>R<sup>b1</sup> (式中、R<sup>a1</sup>及びR<sup>b1</sup>はそれぞれ前記R<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>と同義である) を表し、

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は同一または異なって水素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換

しくは非置換の低級アルコキシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{CONR}^{\text{A}2}\text{R}^{\text{B}2}$  (式中、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 及び $\text{R}^{\text{B}2}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{\text{A}}$ 及び $\text{R}^{\text{B}}$ と同義である)、 $\text{NR}^{\text{C}1}\text{R}^{\text{D}1}$  (式中、 $\text{R}^{\text{C}1}$ 及び $\text{R}^{\text{D}1}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{\text{C}}$ 及び $\text{R}^{\text{D}}$ と同義である)、 $\text{OR}^{\text{E}}$  (式中、 $\text{R}^{\text{E}}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) または  $\text{S}(0)_n\text{R}^{\text{F}}$  (式中、 $n$ は0~2の整数を表し、 $\text{R}^{\text{F}}$ は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す) を表し、 $\text{R}^{\text{G}}$ は酸素原子、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基または  $\text{CONR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$  (式中、 $\text{R}^{\text{A}3}$ 及び $\text{R}^{\text{B}3}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{\text{A}}$ 及び $\text{R}^{\text{B}}$ と同義である) を表し、 $\text{R}^{\text{I}}$ は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

$\text{R}^{\text{J}}$ 、 $\text{R}^{\text{K}}$ 、 $\text{R}^{\text{L}}$ 及び $\text{R}^{\text{M}}$ は同一または異なって酸素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{CONR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$  (式中、 $\text{R}^{\text{A}4}$ 及び $\text{R}^{\text{B}4}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{\text{A}}$ 及び $\text{R}^{\text{B}}$ と同義である)、 $\text{NR}^{\text{C}2}\text{R}^{\text{D}2}$  (式中、 $\text{R}^{\text{C}2}$ 及び $\text{R}^{\text{D}2}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{\text{C}}$ 及び $\text{R}^{\text{D}}$ と同義である)、 $\text{OR}^{\text{E}1}$  (式中、 $\text{R}^{\text{E}1}$ は前記 $\text{R}^{\text{E}}$ と同義である) または  $\text{S}(0)_n\text{R}^{\text{F}1}$  (式中、 $n1$ 及び $\text{R}^{\text{F}1}$ はそれぞれ前記 $n$ 及び $\text{R}^{\text{F}}$ と同義である) を表し、

1-1)  $\text{R}^{\text{I}}$ が低級アルキルまたはハロゲン置換低級アルキルを表し、

1-1-1)  $\text{R}^{\text{J}}$ 及び $\text{R}^{\text{K}}$ が同一または異なって酸素原子、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換

もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{CONR}^{\text{A1}}\text{R}^{\text{B1}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{A1}}$ 及び $\text{R}^{\text{B1}}$ はそれぞれ前記と同義である）を表す場合（ただし、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ のいずれか一方が低級アルキルまたはハロゲン置換低級アルキルを表す場合、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ のもう一方は水素原子にはならない）、

$\text{R}^8$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{CONR}^{\text{A5}}\text{R}^{\text{B5}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{A5}}$ 及び $\text{R}^{\text{B5}}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{\text{A}}$ 及び $\text{R}^{\text{B}}$ と同義である）または $\text{NR}^{\text{C3}}\text{R}^{\text{D3}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{C3}}$ 及び $\text{R}^{\text{D3}}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{\text{C}}$ 及び $\text{R}^{\text{D}}$ と同義である）を表し、

1-1-2)  $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ のいずれか一方が低級アルキルまたはハロゲン置換低級アルキルを表し、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ のもう一方が水素原子を表し、

1-1-2-1)  $\text{R}^7$ が置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す場合、

$\text{R}^8$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{CONR}^{\text{A6}}\text{R}^{\text{B6}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{A6}}$ 及び $\text{R}^{\text{B6}}$ はそれぞれ前記と同義である）または $\text{NR}^{\text{C3}}\text{R}^{\text{D3}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{C3}}$ 及び $\text{R}^{\text{D3}}$ はそれぞれ前記と同義である）を表し、

1-1-2-2)  $\text{R}^7$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す場合、

$\text{R}^8$ は水素原子、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{CONR}^{\text{A6}}\text{R}^{\text{B6}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{A6}}$ 及び $\text{R}^{\text{B6}}$ はそれぞれ前記と同義である）または $\text{NR}^{\text{C3}}\text{R}^{\text{D3}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{C3}}$ 及び $\text{R}^{\text{D3}}$ はそれぞれ前記と同義である）を表し、

1-2)  $\text{R}^1$ が水素原子、置換低級アルキル（ハロゲン置換低級アルキルを除く）、置換もし

くは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{CONR}^{\text{R}^0}$  (式中、 $\text{R}^{\text{R}^0}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^0}$ はそれぞれ前記と同義である) または  $\text{NR}^{\text{R}^0}$  (式中、 $\text{R}^{\text{R}^0}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^0}$ はそれぞれ前記と同義である) を表す場合、

$\text{R}^0$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{CONR}^{\text{R}^0}$  (式中、 $\text{R}^{\text{R}^0}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^0}$ はそれぞれ前記と同義である) または  $\text{NR}^{\text{R}^0}$  (式中、 $\text{R}^{\text{R}^0}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^0}$ はそれぞれ前記と同義である) を表す] で表される4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗炎症剤。

(2)  $\text{R}^{\text{R}^0}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^0}$ が水素原子である前記(1)記載の抗炎症剤。

(3)  $\text{R}^0$ が水素原子である前記(1)または(2)記載の抗炎症剤。

(4)  $\text{R}^1$ が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の複素環基または  $\text{NR}^{\text{R}^1}$  (式中、 $\text{R}^{\text{R}^1}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^1}$ は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表すが、同時に水素原子にはならない) であり、

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^5$ が水素原子であり、

$\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^9$ から選ばれる少なくとも2つが水素原子であり、

4-1)  $\text{R}^1$ が低級アルキルまたはハロゲン置換低級アルキルであり、

4-1-1)  $\text{R}^2$ が水素原子、シアノ、カルボキシ、置換低級アルキル(ハロゲン置換低級アルキルを除く)、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アル

キニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{CONR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{b1}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{a1}}$ 及び $\text{R}^{\text{b1}}$ はそれぞれ前記と同義である）であり、

$\text{R}^{\text{a}}$ が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{d1}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{a1}}$ 及び $\text{R}^{\text{d1}}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{\text{a}}$ 及び $\text{R}^{\text{b}}$ と同義である）であるか、

4-1-2)  $\text{R}^{\text{a}}$ が低級アルキルまたはハロゲン置換低級アルキルであり、

4-1-2-1)  $\text{R}^{\text{a}}$ が置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基であり、

$\text{R}^{\text{a}}$ が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{d1}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{a1}}$ 及び $\text{R}^{\text{d1}}$ はそれぞれ前記と同義である）であるか、

4-1-2-2)  $\text{R}^{\text{a}}$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であり、

$\text{R}^{\text{a}}$ が水素原子、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{d1}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{a1}}$ 及び $\text{R}^{\text{d1}}$ はそれぞれ前記と同義である）であるか、

4-2)  $\text{R}^{\text{a}}$ が水素原子、置換低級アルキル（ハロゲン置換低級アルキルを除く）、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のア



ラルキルオキシ、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{NR}^d$ （式中、 $\text{R}^c$ 及び $\text{R}^d$ はそれぞれ前記と同義である）であり、

$\text{R}^a$ が水素原子、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{CONR}^a\text{R}^b$ （式中、 $\text{R}^a$ 及び $\text{R}^b$ はそれぞれ前記と同義である）であり、

$\text{R}^a$ が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{N}^a\text{R}^d$ （式中、 $\text{R}^c$ 及び $\text{R}^d$ はそれぞれ前記と同義である）である前記（1）記載の抗炎症剤。

（5） $\text{R}^a$ が水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルであり、

$\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 及び $\text{R}^6$ が水素原子であり、

$\text{R}^7$ が置換もしくは非置換のアリールであり、

$\text{R}^8$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 及び $\text{R}^{12}$ から選ばれる2つが水素原子であり、残りの2つが同一または異なって水素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシであり、

5-1） $\text{R}^1$ が低級アルキルまたはハロゲン置換低級アルキルであり、

5-1-1） $\text{R}^2$ が水素原子または置換低級アルキル（ハロゲン置換低級アルキルを除く）であり、

$\text{R}^3$ が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールアミノまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であるか、

5-1-2） $\text{R}^2$ が低級アルキルまたはハロゲン置換低級アルキルであり、

$\text{R}^3$ が水素原子、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールアミノまたは置換もしくは

は非置換の芳香族複素環基であるか、

5-2) R<sup>1</sup>が水素原子、置換低級アルキル（ハロゲン置換低級アルキルを除く）、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールアミノまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であり、

R<sup>2</sup>が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールアミノまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である前記（1）記載の抗炎症剤。

（6）R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>が同一または異なって水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、複素環低級アルキル、芳香族複素環オキシ低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アラルキル、複素環基、置換もしくは非置換のステリル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたはOR<sup>q1</sup>（式中、R<sup>q1</sup>は前記と同義である）である前記（1）～（3）のいずれかに記載の抗炎症剤。

（7）R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>から選ばれる2つが水素原子であり、残りの2つが同一または異なって水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、複素環低級アルキル、芳香族複素環オキシ低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アラルキル、複素環基、置換もしくは非置換のステリル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたはOR<sup>q2</sup>（式中、R<sup>q2</sup>は前記と同義である）である前記（4）記載の抗炎症剤。

（8）4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の相対立体配置が（2*S*\*, 4*R*\*）である前記（1）～（7）のいずれかに記載の抗炎症剤。

（9）4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の相対立体配置が（2*R*\*, 4*R*\*）である前記（1）～（7）のいずれかに記載の抗炎症剤。

（10）4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4

位の絶対立体配置が (2*S*, 4*R*) である前記 (1) ~ (7) のいずれかに記載の抗炎症剤。

(11) 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の絶対立体配置が (2*R*, 4*S*) である前記 (1) ~ (7) のいずれかに記載の抗炎症剤。

(12) 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の絶対立体配置が (2*R*, 4*R*) である前記 (1) ~ (7) のいずれかに記載の抗炎症剤。

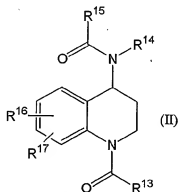
(13) 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の絶対立体配置が (2*S*, 4*S*) である前記 (1) ~ (7) のいずれかに記載の抗炎症剤。

(14) 抗炎症剤の製造のための、前記 (1) ~ (13) のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(15) 前記 (1) ~ (13) のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、炎症の予防及び/または治療方法。

(16) 前記 (1) ~ (13) のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(17) 式 (II)



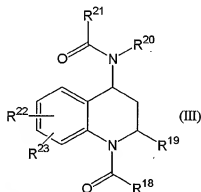
[式中、R<sup>13</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の複素環基またはNR<sup>14</sup> (式中、R<sup>14</sup>及びR<sup>15</sup>はそれぞれ前記と同義である) を表し、

R<sup>14</sup>は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R<sup>15</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基またはNR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>（式中、R<sup>16</sup>及びR<sup>17</sup>はそれぞれ前記と同義である）を表し、

R<sup>16</sup>及びR<sup>17</sup>は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、複素環低級アルキル、芳香族複素環オキシ低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アラルキル、複素環基、置換もしくは非置換のステリル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたはOR<sup>18</sup>（式中、R<sup>18</sup>は前記と同義である）を表す] で表される4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(18) 式 (III)



[式中、R<sup>19</sup>は置換もしくは非置換のアリールを表し、

R<sup>19</sup>は水素原子、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基またはCONR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>（式中、R<sup>20</sup>及びR<sup>21</sup>はそれぞれ前記と同義である）を表し、

R<sup>20</sup>は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

R<sup>21</sup>は置換もしくは非置換のシクロアルキルを表し、

R<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、複素環低級アルキル、芳香族複素環オキシ低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アラルキル、複素環基、置換もしくは非置換のステリル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたはOR<sup>5</sup>（式中、R<sup>5</sup>は前記と同義である）を表す] で表される4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(19) R<sup>19</sup>が置換もしくは非置換の低級アルキルであり、R<sup>22</sup>及びR<sup>23</sup>が水素原子である前記

(18) 記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(20) R<sup>19</sup>がメチルである前記(18)または(19)記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(21) R<sup>20</sup>が置換もしくは非置換のフェニルである前記(18)～(20)のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(22) 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の相対立体配置が(2*S*\*, 4*R*\*)である前記(18)～(21)のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(23) 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の相対立体配置が(2*R*\*, 4*R*\*)である前記(18)～(21)のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(24) 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の絶対立体配置が(2*S*, 4*R*)である前記(18)～(21)のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(25) 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の絶対立体配置が(2*R*, 4*S*)である前記(18)～(21)のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(26) 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4

位の絶対立体配置が (2*R*, 4*R*) である前記 (18) ~ (21) のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(27) 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の絶対立体配置が (2*S*, 4*S*) である前記 (18) ~ (21) のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

(28) 前記 (17) ~ (27) のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗炎症剤。

(29) 抗炎症剤の製造のための、前記 (17) ~ (27) のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

(30) 前記 (17) ~ (27) のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、炎症の予防及び／または治療方法。

(31) 前記 (17) ~ (27) のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

以下、式 (I)、(II) 及び (III) で表される化合物を化合物 (I)、(II) 及び (III) という。他の式番号の化合物についても同様である。

式 (I)、(II) 及び (III) の各基の定義において、

ハロゲン及びハロゲン置換低級アルキルにおけるハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が挙げられる。

低級アルキルとしては、例えば直鎖状、分枝鎖状もしくは環状またはこれらの組み合わせからなる炭素数1~10のアルキル、より具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、シクロブチル、ペンチル、ネオペンチル、シクロペンチル、シクロペンチルメチル、ヘキシル、シクロヘキシル、シクロヘキシルメチル、ヘプチル、シクロヘプチル、オクチル、シクロオクチル、ノニル、デシル、シクロデシル等が挙げられる。

シクロアルキルとは、前記低級アルキルの定義の中で環状のものを意味し、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル等が挙げられる。

低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルアミノ及び低級

アルキルチオの低級アルキル部分は、それぞれ前記低級アルキルと同義である。

低級アルカノイル及び低級アルカノイルアミノにおける低級アルカノイル部分としては、例えば直鎖状、分枝鎖状もしくは環状またはこれらの組み合わせからなる炭素数1~10のアルカノイル、より具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、イソプロピオニル、ブチリル、イソブチリル、カプロイル、シクロペンタンカルボニル、シクロペンチルメチルカルボニル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、デカノイル等が挙げられる。

低級アルケニルとしては、例えば炭素数2~10の、直鎖状、分枝鎖状もしくは環状またはこれらの組み合わせからなるアルケニル、アルカジエニル、アルカトリエニル等、より具体的には、ビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、2-(1-シクロヘキセニル)エチル、6-オクテニル、2,6-オクタジエニル、2,4,6-オクタトリエニル、6-デセニル等が挙げられる。

低級アルキニルとしては、例えば炭素数2~6の、直鎖状または分枝鎖状のアルキニル、より具体的には、エチニル、プロパルギル、3-ブチニル、4-ペンチニル、5-ヘキシニル等が挙げられる。

アリールとしては、例えば炭素数6~14の単環性、二環性または三環性のアリール、より具体的には、フェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等が挙げられる。

アラルキル、アラルキルオキシ、アリールオキシ低級アルキル、アロイル及びアリールアミノのアリール部分は、それぞれ前記アリールと同義である。

アラルキル及びアラルキルオキシのアルキレン部分は、前記低級アルキルの定義で挙げた基の中の直鎖状または分枝鎖状のアルキルから水素原子を一つ除いたものと同義である。

アラルキル及びアラルキルオキシのアラルキル部分には、さらに前記低級アルキルの定義で挙げた基の中の分枝鎖状のアルキルの二箇所でアリールと結合した二環性の構造を有するものも包含され、例えば、インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテル等が挙げられる。

ステリルとは、1-フェニルビニルまたは2-フェニルビニルを意味する。

芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の単環性芳香族複素環基、または3~8員の環が縮合した二環性もしくは三環性の芳香族複素環基、より具体的には、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリダジニル、ピラゾリル、テ

トラゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾチエニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリル、プリニル、ベンゾジオキシニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、ベンゾイミダゾリル、9, 10, 10-トリオキソ-9, 10-ジヒドロ-10 $\lambda^6$ -チオキサントニル、ベンゾ[b]チオフェニル、1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロイソインドリル等が挙げられる。

芳香族複素環オキシ低級アルキルの芳香族複素環基部分は、前記芳香族複素環基と同義である。

脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含む5員もしくは6員の単環性脂環式複素環基、3〜8員の環が縮合した二環性もしくは三環性の脂環式複素環基、または環内が部分的に不飽和になった複素環基、より具体的には、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホニル、チオモルホリノ、ピロリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ホモピペリジル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾフランニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジル、1, 3-ジオキサラニル、1, 3-ジオキソ-1H, 3H-ベンゾイソキノリル等が挙げられる。

複素環基には芳香族複素環基及び脂環式複素環基のいずれもが包含される。

複素環低級アルキルの複素環基部分は前記複素環基と同義である。

ハロゲン置換低級アルキル、複素環低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル及び芳香族複素環オキシ低級アルキルの低級アルキレン部分は、前記低級アルキルの定義で挙げた基の中の直鎖状または分枝鎖状のアルキルから水素原子を一つ除いたものと同義である。

置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1〜3のハロゲン、シアノ、カルボキシ、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコシカルボニル、アロイル、N-モノ低級アルキルアミノカルボニル、N,N-ジ低級アルキルアミノカルボニル（該N,N-ジ低級アルキルアミノカルボニルの2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい）、低級アルカノイルオキシ、アラルキルオキシ、モノまたはジ低級アルキルアミノ（該ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい）、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、複素環基、置換複素環基（該置換複素環基における置換基は、後記の置換複素環基における置換基と同義である）、アリールオキシ、置換アリールオキシ



(該置換アリールオキシにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基と同義である)、芳香族複素環オキシ、置換芳香族複素環オキシ(該置換芳香族複素環オキシにおける置換基は、後記の置換複素環基における置換基と同義である)等が挙げられる。

ここで示したハロゲン、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、*N*-モノ低級アルキルアミノカルボニル、*N,N*-ジ低級アルキルアミノカルボニル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル及び低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分、低級アルカノイル及び低級アルカノイルオキシの低級アルカノイル部分、アラキルオキシ、アロイル及びアリールオキシのアリール部分、複素環基、芳香族複素環オキシの芳香族複素環基部分ならびにアラキルオキシのアルキレン部分はそれぞれ前記と同義である。

置換低級アルコキシ、置換低級アルカノイル、置換低級アルコキシカルボニル、置換低級アルカノイルアミノ、置換低級アルコキシカルボニルアミノ、置換低級アルキルチオ及び置換シクロアルキルにおける置換基は、前記置換低級アルキルにおける置換基と同義である。

置換低級アルケニル及び置換低級アルキニルにおける置換基としては、同一または異なっており、例えば置換数1〜3のハロゲン、シアノ、カルボキシ、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、低級アルキル、アリール、置換アリール(該置換アリールにおける置換基は、後記の置換アリールにおける置換基と同義である)、アラキル、複素環基、低級アルカノイル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルオキシ、アロイル、アリールオキシ、アラキルオキシ、芳香族複素環オキシ、*N*-モノ低級アルキルアミノカルボニル、*N,N*-ジ低級アルキルアミノカルボニル(該*N,N*-ジ低級アルキルアミノカルボニルの2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい)、モノまたはジ低級アルキルアミノ(該ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい)、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル等が挙げられる。

ここで示したハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、*N*-モノ低級アルキルアミノカルボニル、*N,N*-ジ低級アルキルアミノカルボニル及びモノまたはジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分、低級アルカノイル及び低級アルカノイルオキシの低級アルカノイル部分、アリール、アラキル、アラキルオキシ、アロイル及びアリールオキシのアリール部分、複素環基、芳香族複素環オキシの芳香族複素環基部分ならびにアラキル及びア

ラルキルオキシのアルキレン部分はそれぞれ前記と同義である。

置換アリール、置換アラルキル、置換アラルキルオキシ、置換アロイル、置換アリールアミノ、置換スチリル、置換複素環基、置換脂環式複素環基及び置換芳香族複素環基における置換基としては、同一または異なっており、例えば置換数1～3のハロゲン、シアノ、カルボキシ、アミノ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、低級アルキル、置換低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基としては、例えば置換数1～3の、同一または異なっておりヒドロキシ、アリールオキシ、芳香族複素環基、芳香族複素環オキシ等が挙げられ、ここでアリールオキシのアリール部分、ならびに芳香族複素環基及び芳香族複素環オキシの芳香族複素環基部分はそれぞれ前記と同義である）、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、複素環基、アラルキル、低級アルカノイル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイルオキシ、アロイル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、芳香族複素環オキシ、*N*-モノ低級アルキルアミノカルボニル、*N,N*-ジ低級アルキルアミノカルボニル（該*N,N*-ジ低級アルキルアミノカルボニルの2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい）、モノまたはジ低級アルキルアミノ（該ジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は同一でも異なってもよい）、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル等が挙げられる。

ここで示したハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、*N*-モノ低級アルキルアミノカルボニル、*N,N*-ジ低級アルキルアミノカルボニル、モノまたはジ低級アルキルアミノ、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル及び低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルカノイル及び低級アルカノイルオキシの低級アルカノイル部分、アリール、アラルキル、アラルキルオキシ、アロイル及びアリールオキシのアリール部分、複素環基及び芳香族複素環オキシの芳香族複素環基部分ならびにアラルキル及びアラルキルオキシのアルキレン部分はそれぞれ前記と同義である。

薬理的に許容される塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩等のアンモニウム塩、モルホリン塩、ピペリジン塩等の有機アミン付加塩、リジン塩、グリシン塩、フェニルアラニン塩等のアミノ酸付加塩、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、

コハク酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、乳酸塩、グルコン酸塩、エンボン酸塩、グルクロン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

化合物 (I)、(II) 及び (III) ならびにそれらの薬理学的に許容される塩の中には、種々の立体異性体、光学異性体、位置異性体、互変異性体等が存在し得るものがある。本発明の抗炎症剤にはこれらの可能な全ての異性体及びそれらの混合物を用いることができ、その混合比についても任意の比率でよい。また本発明はこれらの可能な全ての異性体及びそれらの混合物を包含し、その混合比についても任意の比率でよい。

本明細書中で絶対立体配置の表記で用いられる  $2S$  及び  $2R$  とはテトラヒドロキノリン構造の2位の絶対立体配置を示す。より具体的には、化合物 (I) における  $R^2$  及び  $R^3$  と結合する炭素の絶対立体配置を、化合物 (III) における  $R^{10}$  と結合する炭素の絶対立体配置を意味する。また、絶対立体配置の表記で用いられる  $4S$  及び  $4R$  とはテトラヒドロキノリン構造の4位の絶対立体配置を意味する。より具体的には、化合物 (I) における  $R^6$  及び  $-NR^7C(O)R^8$  と結合する炭素の絶対立体配置を、化合物 (II) における  $-NR^{14}C(O)R^{16}$  と結合する炭素の絶対立体配置を、化合物 (III) における  $-NR^{20}C(O)R^{21}$  と結合する炭素の絶対立体配置を意味する。

本明細書中で相対立体配置の表記で用いられる ( $2S^*$ ,  $4R^*$ ) とは前記絶対立体配置の定義における ( $2S$ ,  $4R$ )、( $2R$ ,  $4S$ ) または ( $2S$ ,  $4R$ ) と ( $2R$ ,  $4S$ ) の任意の比率での混合物を意味する。また、( $2R^*$ ,  $4R^*$ ) とは前記絶対立体配置の定義における ( $2R$ ,  $4R$ )、( $2S$ ,  $4S$ )、または ( $2R$ ,  $4R$ ) と ( $2S$ ,  $4S$ ) の任意の比率での混合物を意味する。

本発明における化合物 (I)、(II) 及び (III) ならびにそれらの薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物として存在することもあるが、本発明の抗炎症剤にはこれら付加物も用いることができる。また本発明はこれら付加物も包含する。

本発明は、化合物 (I)、化合物 (II) または化合物 (III) に含まれる、一つまたはそれ以上の原子が、同位元素で標識された化合物を包含する。同位元素のなかで例えば  $^3H$  または  $^{14}C$  のような放射性同位元素が組み込まれた化合物は、化合物の組織分布調査に有用である。

本明細書で使用される同位元素の用語は、通常天然に見いだされる原子価または質量数と異なる原子価または質量数を有する原子を指す。本発明の化合物における同位元素の例として、例えば  $^2H$ 、 $^3H$ 、 $^{13}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{15}N$ 、 $^{18}O$ 、 $^{17}O$ 、 $^{31}P$ 、 $^{32}P$ 、 $^{36}S$ 、 $^{18}F$ 、 $^{35}Cl$  等が挙げられる。

本発明における抗炎症剤の対象となる炎症性疾患としては、例えば喘息、関節炎、発熱、感冒、炎症性腸疾患、クローン病、気腫、急性呼吸困難症候群、気管支炎、慢性肺動脈閉鎖

症、臓器移植中毒、悪液質、アレルギー性反応、アレルギー性鼻炎、慢性鼻炎、花粉症、結膜炎、アトピー性皮膚炎、じんま疹、乾癬、皮膚カンジダ症、慢性関節リウマチ、成人T細胞白血病（ATL等）、アレルギー性接触過敏症、癌、組織潰瘍化、消化性潰瘍、胃炎、潰瘍性大腸炎、回帰性胃腸病変、滑膜炎、痛風、強直性脊椎炎、歯周病、表皮水泡症、移植人口関節の緩み、アテローム性動脈硬化症、大動脈瘤、結節性動脈周囲炎、脳虚血、神経痛、神経変性疾患、自己免疫性疾患、疼痛、歯肉炎、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、黄斑変性、結膜炎、創傷回復異常、筋肉もしくは関節の捻挫または挫傷、肺炎、皮膚疾患、重症筋無力症、多発性筋炎、筋炎、滑膜炎、熱症、糖尿病、腫瘍の侵入、腫瘍の成長、腫瘍の転移、角膜の癰疽、強膜炎、免疫不全症、敗血症、低プロトロンビン血症、甲状腺炎、サルコイドーシス、パーチェット症候群、過敏症、腎臓病、リケッチア感染症、原虫感染症及び敗血症ショックからなる群から選択される疾患、好酸球が関与していると考えられる上記以外の炎症性疾患【例えばチャウグ・シュトラウス（Churg-Strauss）症候群、木村氏病、天疱瘡、類天疱瘡、好酸球性筋膜炎、好酸球性白血病、好酸球増加性回帰性血管浮腫等】等が挙げられる。

化合物（I）、化合物（II）または化合物（III）は一つまたはそれ以上の他の治療剤との組み合わせで投与してもよい。

化合物（I）、化合物（II）及び化合物（III）の好ましい例としては、例えば後記の表1-1～1-38、表2または表3-1～3-7に記載の化合物群が挙げられ、そのうち、特に好ましい化合物の例として、化合物1-4、化合物1-7、化合物1-8、化合物1-11、化合物1-18、化合物1-20、化合物1-24、化合物1-63、化合物1-133、化合物1-155、化合物1-217、化合物1-221、化合物1-223、化合物1-225、化合物1-231、化合物1-236、化合物2-2、化合物3-1、化合物3-3、化合物3-15、化合物3-23、化合物3-28、化合物3-35、化合物3-36、化合物3-37及び化合物3-39が挙げられる。

次に化合物（I）、化合物（II）及び化合物（III）の製造法について説明する。

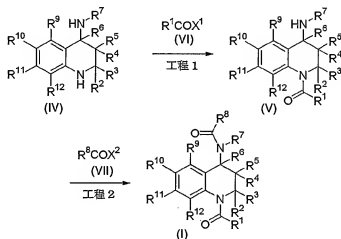
なお、以下に示した製造法において、定義した基が反応条件下で変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば、官能基の保護、脱保護【例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis）、グリーン（T. W. Greene）著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド（John Wiley & Sons, Inc.）（1999年）等参照】等を

用いることにより容易に製造を実施することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

化合物 (I) のうちいくつかのものは、市販品として購入することが可能である。また公知の方法 [ジュルナル・オブシェイ・キミイ (Zh. Obshch. Khim.), 44巻、675頁 (1974年) ; トゥルーディ・プロブレミーニャ・ラボラトリーヤ・キミイ・ヴィソコモレクリャーリニイ・ソエディニーニエ (Tr. Probl. Lab. Khim. Vysokomol. Soedin.), 4巻、5頁 (1966年) ; ジュルナル・オルガノシエスコイ・キミイ (Zh. Org. Khim.), 3巻、753頁 (1967年) ; W098/34115等参照] によって得ることもできる。

さらに化合物 (I)、化合物 (II) 及び化合物 (III) は、例えば以下に示す製造法 1 ~ 3 によって、公知の化合物から合成することができる。

#### 製造法 1



(式中、X¹及びX²はそれぞれヒドロキシ、ハロゲン、アジド、アルコキシ、アルカノイルまたはアロイルを表し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹及びR¹²はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (V) または化合物 (I) は、カルボン酸誘導体 (VI) による化合物 (IV) または化合物 (V) のアミド化により合成することができる。アミド化の方法としては、アミンとカルボン酸 (X¹: ヒドロキシ)、酸ハロゲン化物 (X¹: ハロゲン) または酸無水物 (X¹: アルカノイルまたはアロイル) との反応、アミンとエステル (X¹: アルコキシ) とのエステル-アミド交換等非常に多くの方法が知られており [第4版実験化学講座、丸善、第22巻、138頁 (1990年) 等参照]、これらのうち適当な方法を用いることにより、化合物 (V) または化合物 (I) を合成することが可能である。

## [工程 1]

原料となる化合物 (IV) は公知の方法 [ジュルナル・オブシェイ・キミイ (Zh. Obshch. Khim.), 44巻, 675頁 (1974年); US6, 262, 169; 特開2002-53557; W001/76629; W093/19755; W002/22598等参照] により得ることができる。

例えば、化合物 (IV) を不活性溶媒中もしくは不活性溶媒と水との混合溶媒中、または無溶媒で、必要により1当量から過剰の塩基の存在下、1当量から大過剰の酸ハロゲン化物を、-78℃から用いた溶媒の沸点の間の温度で、5分から12時間反応させることにより化合物 (V) を合成することができる。好ましくは、反応を0℃から室温で行い、1~2当量の塩基、1~1.5当量の酸ハロゲン化物を用いる。

化合物 (IV) とカルボン酸との反応の例としては、例えば化合物 (IV) を不活性溶媒中、必要により1当量から過剰量の塩基の存在下、縮合剤及び1当量から大過剰のカルボン酸を、-78℃から用いた溶媒の沸点の間の温度で反応させることで化合物 (V) を合成することができる。好ましくは、反応を0℃から室温で行い、1~2当量の塩基を用いる。

縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、*N*-エチル-*N*-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、活性化モレキュラーシーブズ、カルボニルジイミダゾール、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン、シアノホスホン酸ジエチル、ジフェニルホスホリアジド等が挙げられる。

不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グライム、ジグライム、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルイミダゾール、ジメチルプロピルウレア、ヘキサン等が挙げられる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化バリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、水酸化リチウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、2, 6-ジ-*tert*-ブチルピリジン、*N*-メチルピペリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン、1, 5-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン、4, 4-ジ

メチルアミノピリジン、アンバーリストA-21（ロームアンドハース社製）、AG 1-X8（バイオラッド社製）、ポリ（4-ビニルピリジン）、モルホリノメチルポリスチレン等が挙げられる。

## [工程 2]

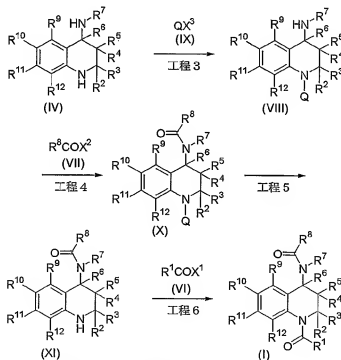
化合物 (I) は工程 1 と同様の方法または公知の方法 [例えば、ジュルナル・オブシェイ・キミイ (Zh. Obshch. Khim.)、44巻、675頁 (1974年) ; US6, 262, 269 ; 特開2002-53557 ; W093/19755 ; W001/76629 ; W002/22598等参照] により得ることができる。

化合物 (I) は、例えば化合物 (V) とカルボン酸誘導体 (VII) とのアミド化により合成することができる。

例えば、化合物 (V) を不活性溶媒中もしくは不活性溶媒と水との混合溶媒中、または無溶媒で、必要により1当量から過剰の塩基の存在下、1当量から大過剰の酸ハロゲン化物 ( $X^2$  : ハロゲン) を、 $-78^{\circ}\text{C}$  から用いた溶媒の沸点の間の温度で5分から12時間反応させることにより合成することができる。好ましくは、反応を  $50\sim 90^{\circ}\text{C}$  で行い、1~8当量の塩基、2~8当量の酸ハロゲン化物を用いる。

不活性溶媒及び塩基としては、工程 1 で挙げたものと同様のものが挙げられる。

## 製造法 2



(式中、 $QX^2$ はアミノ基の保護に適した保護基導入試薬を表し、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I) は、原料となる化合物 (IV) に適当な保護基導入試薬 (IX) を作用させて1位の窒素原子を保護して化合物 (VIII) とし、前記工程2と同様の方法を用いて化合物 (X) とし、その後、用いた保護基に対して適当な脱保護反応を行い化合物 (XI) とし、この化合物に対して前記工程1と同様の方法を適用することにより合成することもできる。

【工程3】

アミノ基の保護基、保護基導入反応及び保護基導入試薬は非常に多く知られており [例えば、プロテクトイブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons, Inc.) (1999年) 等参照]、これらのうち適当な方法を用いることにより化合物 (VIII) を合成することができる。

例えば、化合物 (IV) を不活性溶媒中または無溶媒で、必要により触媒量から過剰量の塩基の存在下、1~10当量の保護基導入試薬 (IX) を反応させることにより、化合物 (IV) の1位のアミノ基を保護することができる。

不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グライム、ジグライム、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化バリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、水酸化リチウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、*N*-メチルピペリジン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノン-5-エン、4,4-ジメチルアミノピリジン、アンバーリストA-21 (ロームアンドハース社製)、AG 1-X8 (バイオラッド社製)、ポリ(4-ビニルピリジン)、モルホリノメチルポリスチレン等が挙げられる。

保護基導入試薬としては、例えばクロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸ベンジル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニルクロリド、9-フルオレニルメチルオキシカルボニルアジド、トリクロロエトキシカルボニルクロリド、トリメチルシリルエトキシカルボ



ニルクロリド、*tert*-ブチルオキシカルボニルクロリド、ジ-*tert*-ブチルジカルボネート、アセチルクロリド、ベンゾイルクロリド、ベンジルクロリド、パラメトキシベンジルクロリド、アリルブロミド、トリイソプロピルシリルクロリド、トリチルクロリド等が挙げられ、好ましくはクロロギ酸ベンジルが用いられる。

#### [工程 4]

化合物 (X) は前記工程 3 で得られた化合物 (VIII) とカルボン酸誘導体 (VII) とのアミド化により得ることができる。

例えば、化合物 (VIII) を不活性溶媒中もしくは不活性溶媒と水との混合溶媒中、または無溶媒で、必要により 1 当量から過剰の塩基の存在下、1 当量から大過剰の酸ハロゲン化物 ( $X^2$ : ハロゲン) を  $-78^{\circ}\text{C}$  から用いる溶媒の沸点の間の温度で 5 分から 12 時間反応させることにより得ることができる。好ましくは、室温で反応を行い、1~2 当量の塩基、1~1.5 当量の酸ハロゲン化物を用いる。

不活性溶媒及び塩基としては、工程 1 で挙げたものと同様のものが挙げられる。

#### [工程 5]

アミノ基の保護基の脱保護は非常に多くの方法が知られており [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons, Inc.) (1999 年) 等参照]、これらのうち適当な方法を用いることにより化合物 (XI) を合成することが可能である。

化合物 (X) の 1 位のアミノ基の保護基の脱保護は、例えば保護基がベンジルオキシカルボニルである場合、化合物 (X) を不活性溶媒中、 $0^{\circ}\text{C}$  から用いる溶媒の沸点の間の温度で、1~90 気圧の水素下、1~100 重量%の触媒を用い、必要により酸を添加し、5 分から 72 時間反応させることにより行うことができる。

不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グライム、ジグライム、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

触媒としては、例えばパラジウム、水酸化パラジウム、白金、クロロトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム (I)、ヒドリドカルボニルトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム

ム (I)、酢酸ロジウム (II)、酢酸ルテニウム (II)、クロロヒドリドトリス(トリフェニルホスフィン)ルテニウム (II)、ヒドリドカルボニルトリス(トリフェニルホスフィン)イリジウム (I)、ヘキサクロロ白金酸 (IV)、カリウムヘキサシアノコバレート (III) 等が挙げられ、必要により活性炭やポリエチレンイミン等に担持させてあっても良い。

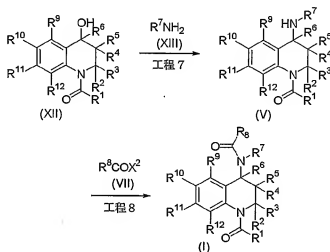
酸としては、例えば辛酸、酢酸、イソ吉草酸、安息香酸、ブタン酸、塩酸、硫酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、塩化アンモニウム等が挙げられる。

好ましくはエタノール中、1～3気圧の水素下で、触媒として3～10重量%の10%パラジウム炭素を用い、2～10当量の辛酸を加え、30～45℃において10～12時間反応させることで化合物 (XI) を得ることができる。

#### 【工程 6】

化合物 (XI) を前記工程 1 と同様の方法を用いてアミド化することで化合物 (I) を得ることができる。原料となる化合物 (XI) は前記工程 5 に加え、公知の方法 (W002/22585参照) を用いて得ることもできる。

#### 製造法 3



(式中、 $X^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ はそれぞれ前記と同義である)

#### 【工程 7】

化合物 (XII) は公知の方法 [例えば、テトラヘドロン (Tetrahedron)、53巻、9715頁 (1997年)；ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカルソサエティー (J. Am. Chem. Soc.)、71巻、1901頁 (1949年)；ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカルソサエティー (J. Am. Chem. Soc.)、71巻、1906頁 (1949年)；ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカ

ルソサエティール (J. Am. Chem. Soc.)、74巻、4513頁 (1952年) ; ジャーナル・オブ・ケミカルソサエティール (J. Chem. Soc.)、4166頁 (1957年) ; ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティール (J. Chem. Soc.)、4174頁 (1957年) 等参照] により得ることができる。また、化合物 (XII) の R<sup>9</sup> が水素原子の場合は対応するケトン還元することで容易に既知化合物から誘導することが可能である。

化合物 (V) は化合物 (XII) を適当な方法で活性化した後、化合物 (XIII) と反応させることにより得ることができる。

アルコールを用いるアミンのアルキル化は多くの方法が知られている。例えばヨウ素化トリメチルシランを用いてアルコールをヨウ素に変換し、これを単離することなくアミンと反応させる方法 [テトラヘドロンレターズ (Tetrahedron Lett.)、38巻、2673頁 (1997年) 参照]。光延反応を応用した方法 [テトラヘドロンレターズ (Tetrahedron Lett.)、38巻、5831頁 (1997年) 参照]、トシルクロリドを用いる方法 [シンセシス (Synthesis)、665頁 (1974年) 参照] 等が知られている。

例えば、化合物 (XII) を不活性溶媒中、0°C から用いる溶媒の沸点の間の温度で、ヨウ化トリメチルシランを反応させ、その後、1当量から過剰量の塩基の存在下で化合物 (XIII) と反応させることにより化合物 (V) を得ることができる。

不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、エチレングリコール、トリエチレングリコール、グライム、ジグライム、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルイミダゾール、ジメチルプロピレンウレア、ヘキサン、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、好ましくはジクロロメタンが用いられる。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化バリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、水酸化リチウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、カリウム *tert*-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン、*N*-メチルピペリジン、2,6-ジ-*tert*-ブチルピリジン、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデセ-7-エン、1,5-ジアザビシクロ [4.3.0] ノン-5-エン、4,4-ジ

メチルアミノピリジン、アンバーリストA-21（ロームアンドハース社製）、AG 1-X8（バイオラッド社製）、ポリ（4-ビニルピリジン）、モルホリノメチルポリスチレン等が挙げられ、好ましくは水酸化バリウムが用いられる。

〔工程 8〕

前記工程 2 と同様の方法を用いて、化合物 (V) から化合物 (I) を合成することができる。

上記の各製造法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学の分野で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等を用いて単離・精製することができる。さらに一般的な並列合成法で常用される精製法、例えば、スカベンジャーレジン、イオン交換レジンを用いて精製することができる。また、中間体は特に精製することなく次の反応に供することもできる。また、中間体及び目的化合物が酸もしくは塩基と塩を形成可能な場合、塩として精製すればよく、最終生成物が遊離形態の化合物として得られる場合には、この化合物を適当な溶媒に溶解または懸濁させ、酸または塩基を加えて塩を形成させた後に目的物を単離・精製すればよい。また、塩の形態で得られた最終生成物を遊離形態の化合物に変換した後、さらに目的の塩に変換してもよい。

上記の製造法によって得られる化合物 (I) の具体例を表 1-1～1-38、化合物 (II) の具体例を表 2、化合物 (III) の具体例を表 3-1～3-7 に示すが、本発明の範囲はこれらの化合物に限定されることはない。なお化合物 1-1～1-209 は市販品として入手可能である。

表1-1







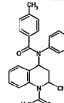

化合物1-1		<i>N</i> -[1-(2-フロイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-2		<i>N</i> -(1-シクロプロパンカルボニル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物1-3		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルベンズアミド
化合物1-4		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-5		<i>N</i> -{2-メチル-1-(2-テノイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル}- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-6		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニルチオフェン-2-カルボキサミド
化合物1-7		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-メチルベンズアミド
化合物1-8		<i>N</i> -(1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -( <i>p</i> -トリル)アセトアミド

表 1 - 2

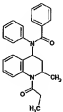


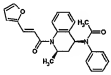




化合物1-9		<i>N</i> -(2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニルベンズアミド
化合物1-10		<i>N</i> -(1-アセチル-2,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニルベンズアミド
化合物1-11		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルプロピオンアミド
化合物1-12		<i>N</i> -{(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-[3-(2-フリル)アクリロイル]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル}- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-13		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-2-フルオロベンズアミド
化合物1-14		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-フルオロベンズアミド
化合物1-15		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -(4-フルオロフェニル)ベンズアミド
化合物1-16		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -(2-フルオロフェニル)ベンズアミド

表 1-3

化合物1-17		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-(4-フルオロベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-18		<i>N</i> -(1-シンナモイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-19		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニルシンナムアミド
化合物1-20		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルイソブチルアミド
化合物1-21		<i>N</i> -(1-ベンゾイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニルブチルアミド
化合物1-22		<i>N</i> -[1-(3-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-23		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -(3-メトキシフェニル)ベンズアミド
化合物1-24		<i>N</i> -[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド

表 1-4

化合物1-25		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-3-メトキシベンズアミド
化合物1-26		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-メトキシベンズアミド
化合物1-27		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-フェノキシアセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-28		<i>N</i> -(1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -(3-メトキシフェニル)アセトアミド
化合物1-29		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-フルオロフェニルアセトアミド
化合物1-30		<i>N</i> -(2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-2-フルオロベンズアミド
化合物1-31		<i>N</i> -(2-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)ベンズアミド
化合物1-32		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-2-クロロベンズアミド



表 1-5

化合物1-33		<i>N</i> -[1-(3-クロロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-34		<i>N</i> -(1-ベンゾイル-6-クロロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-35		<i>N</i> -[1-(2-フロイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-36		<i>N</i> -(1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-37		<i>N</i> -(2-メチル-1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-38		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> <sup>*</sup> ,4 <i>R</i> <sup>*</sup> )-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-39		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> <sup>*</sup> ,4 <i>R</i> <sup>*</sup> )-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド

表 1-6

化合物1-40		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-(4-フルオロシ ンナモイル)-2-メチル-1,2,3,4-テ トラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フエニルア セトアミド
化合物1-41		$N$ -{(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-[ (4-メチル フェノキシ) アセチル]-2-メチル-1,2, 3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル}- $N$ - フエニルアセトアミド
化合物1-42		$N$ -{(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-[ (3-メチル フェノキシ) アセチル]-2-メチル-1,2, 3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル}- $N$ - フエニルアセトアミド
化合物1-43		$N$ -{(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-[ (2-メチル フェノキシ) アセチル]-2-メチル-1,2, 3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル}- $N$ - フエニルアセトアミド
化合物1-44		$N$ -[2-メチル-1-(3-ニトロベンゾイ ル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4 -イル]- $N$ -フエニルアセトアミド
化合物1-45		$N$ -[2-メチル-1-(4-ニトロベンゾイ ル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4 -イル]- $N$ -フエニルアセトアミド
化合物1-46		$N$ -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4 -テトラヒドロキノリン-4-イル)- $N$ -(3 -ニトロフェニル) ベンズアミド
化合物1-47		$N$ -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4 -テトラヒドロキノリン-4-イル)- $N$ -フェ ニル-4-ニトロベンズアミド

表 1-7

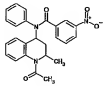



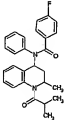
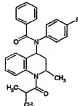
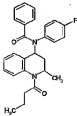
化合物1-48		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-3-ニトロベンズアミド
化合物1-49		<i>N</i> -(2-メチル-1-トリフルオロアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニルトリフルオロアセトアミド
化合物1-50		<i>N</i> -(2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-フルオロフェニルアセトアミド
化合物1-51		<i>N</i> -(1-ブチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-フルオロベンズアミド
化合物1-52		<i>N</i> -(1-イソブチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-フルオロベンズアミド
化合物1-53		<i>N</i> -(1-イソブチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -(4-フルオロフェニル)ベンズアミド
化合物1-54		<i>N</i> -(1-ブチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -(4-フルオロフェニル)ベンズアミド

表 1-8


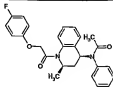
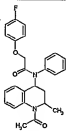
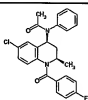
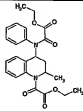
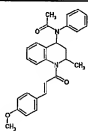
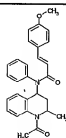
化合物1-55		<i>N</i> -[1-(4-フルオロフェニル)アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルプロピオンアミド
化合物1-56		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(4-フルオロフェノキシ)アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-57		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル(4-フルオロフェノキシ)アセトアミド
化合物1-58		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-6-クロロ-1-(4-フルオロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-59		<i>N</i> -(1-エトキシオキザリル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニルエトキシオキサリルアミド
化合物1-60		<i>N</i> -[1-(4-メトキシシナモイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-61		<i>N</i> -[1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-メトキシシナムアミド

表 1-9

化合物1-62		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(2-メトキシシナモイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-63		<i>N</i> -[1-(4- <i>tert</i> -ブチルベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-64		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4- <i>tert</i> -ブチルベンズアミド
化合物1-65		<i>N</i> -(1-ブチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-3-メトキシベンズアミド
化合物1-66		<i>N</i> -(1-イソブチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-メトキシベンズアミド
化合物1-67		<i>N</i> -(1-イソブチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -4-メトキシフェニルベンズアミド
化合物1-68		<i>N</i> -[1-(3-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルイソブチルアミド

表 1-10

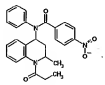
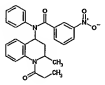
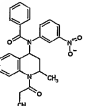
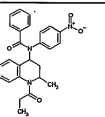
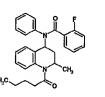
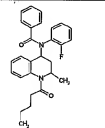
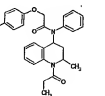
化合物1-69		<i>N</i> -(2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-ニトロベンズアミド
化合物1-70		<i>N</i> -(2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-3-ニトロベンズアミド
化合物1-71		<i>N</i> -(2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -(3-ニトロフェニル)ベンズアミド
化合物1-72		<i>N</i> -(2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -(4-ニトロフェニル)ベンズアミド
化合物1-73		<i>N</i> -(2-メチル-1-バレリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-2-フルオロベンズアミド
化合物1-74		<i>N</i> -(2-メチル-1-バレリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -(2-フルオロフェニル)ベンズアミド
化合物1-75		<i>N</i> -(2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル(4-フルオロフェノキシ)アセトアミド

表 1-11

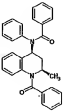

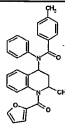
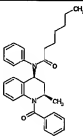
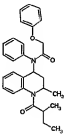
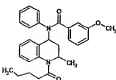
化合物1-76		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルベンズアミド
化合物1-77		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-(4-フルオロベンゾイル)-2-メチル-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルアセトアミド
化合物1-78		$N$ -[1-(フラン-2-カルボニル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニル-4-メチルベンズアミド
化合物1-79		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルヘプタンアミド
化合物1-80		$N$ -[1-(2-メチルブチリル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニル(フェノキシ)アセトアミド
化合物1-81		$N$ -(2-メチル-1-バレリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- $N$ -フェニル-3-メトキシベンズアミド

表 1-12

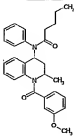
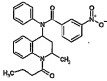
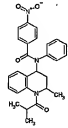
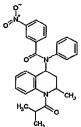
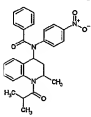
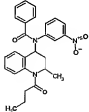
化合物1-82		<i>N</i> -[1-(3-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルパレルアミド
化合物1-83		<i>N</i> -(1-ブチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-3-ニトロベンズアミド
化合物1-84		<i>N</i> -(1-イソブチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-ニトロベンズアミド
化合物1-85		<i>N</i> -(1-イソブチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-3-ニトロベンズアミド
化合物1-86		<i>N</i> -(1-イソブチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -(3-ニトロフェニル)ベンズアミド
化合物1-87		<i>N</i> -(1-ブチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -(3-ニトロフェニル)ベンズアミド



表 1-13

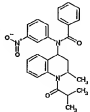
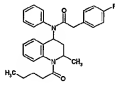
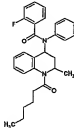
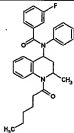
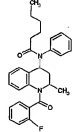
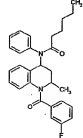
化合物1-88		<i>N</i> -(1-イソブチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -(3-ニトロフェニル)ベンズアミド
化合物1-89		<i>N</i> -(2-メチル-1-バレリル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル(4-フルオロフェニル)アセトアミド
化合物1-90		<i>N</i> -(1-ヘキサノイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-2-フルオロベンズアミド
化合物1-91		<i>N</i> -(1-ヘキサノイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-3-フルオロベンズアミド
化合物1-92		<i>N</i> -[1-(2-フルオロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルヘキサナミド
化合物1-93		<i>N</i> -[1-(3-フルオロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルヘキサナミド

表 1-14

化合物1-94		<i>N</i> -[1-(3,5-ジニトロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルホルムアミド
化合物1-95		<i>N</i> -[1-(2-メチルブチリル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-3-クロロベンズアミド
化合物1-96		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-ブロモベンズアミド
化合物1-97		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-クロロ-3-ニトロベンズアミド
化合物1-98		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-2-メチル-1-(ナフタレン-2-イルオキシ)アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-99		<i>N</i> -[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルフラン-2-カルボキサミド
化合物1-100		<i>N</i> -[1-(2-フロイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-2-メトキシベンズアミド

表 1-15


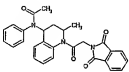
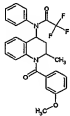
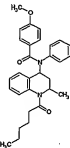
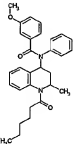
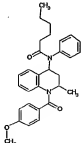
化合物1-101		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)アセトアミド
化合物1-102		<i>N</i> -[1-(1,3-ジオキソ-1,2-ジヒドロイソインドール-2-イル)アセチル]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-103		<i>N</i> -[1-(3-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルトリフルオロアセトアミド
化合物1-104		<i>N</i> -(1-ヘキサノイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-メトキシベンズアミド
化合物1-105		<i>N</i> -(1-ヘキサノイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-3-メトキシベンズアミド
化合物1-106		<i>N</i> -[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルヘキサノアミド

表 1-16

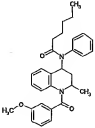
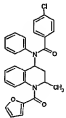
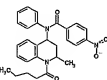
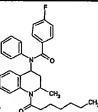
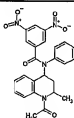
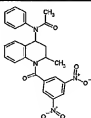
化合物1-107		<i>N</i> -[1-(3-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルヘキサナムド
化合物1-108		<i>N</i> -[1-(2-フロイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-クロロベンズアミド
化合物1-109		<i>N</i> -(1-ヘプタノイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-ニトロベンズアミド
化合物1-110		<i>N</i> -(1-ヘプタノイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-フルオロベンズアミド
化合物1-111		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-3,5-ジニトロベンズアミド
化合物1-112		<i>N</i> -[1-(3,5-ジニトロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド

表 1-17

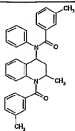
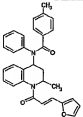
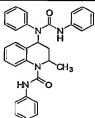
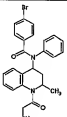
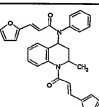
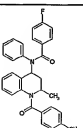
化合物1-113		<i>N</i> -[1-(3-メチルベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-3-メチルベンズアミド
化合物1-114		<i>N</i> -{1-[3-(2-フリル)アクリロイル]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル}- <i>N</i> -フェニル-4-メチルベンズアミド
化合物1-115		<i>N</i> -[2-メチル-1-( <i>N</i> -フェニルアミノ)カルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル- <i>N'</i> -フェニルウレア
化合物1-116		<i>N</i> -(2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-プロモベンズアミド
化合物1-117		<i>N</i> -{1-[3-(2-フリル)アクリロイル]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル}- <i>N</i> -フェニル-3-(2-フリル)アクリロアミド
化合物1-118		<i>N</i> -[1-(4-メチルベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-フルオロベンズアミド

表 1-18

化合物1-119		<i>N</i> -{1-[3-(2-フリル) アクリロイル]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル}- <i>N</i> -フェニル-4-フルオロベンズアミド
化合物1-120		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-6-ブromo-1-(4-フルオロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-121		<i>N</i> -[1-(4-フルオロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-フルオロベンズアミド
化合物1-122		<i>N</i> -[1-(3-フルオロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-3-フルオロベンズアミド
化合物1-123		<i>N</i> -[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルチオフェン-2-カルボキサミド
化合物1-124		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル(2,4-ジクロロフェノキシ)アセトアミド
化合物1-125		<i>N</i> -{(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-[(2,4-ジクロロフェノキシ)アセチル]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル}- <i>N</i> -フェニルアセトアミド

表 1-19

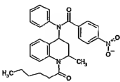
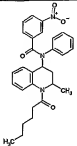
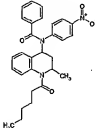
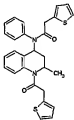
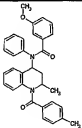
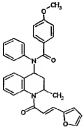
化合物1-126		<i>N</i> -(1-ヘキサノイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-ニトロベンズアミド
化合物1-127		<i>N</i> -(1-ヘキサノイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-3-ニトロベンズアミド
化合物1-128		<i>N</i> -(1-ヘキサノイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -(4-ニトロフェニル)ベンズアミド
化合物1-129		<i>N</i> -{1-[ (2-チエニル) アセチル ] -2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル}- <i>N</i> -フェニル (2-チエニル) アセトアミド
化合物1-130		<i>N</i> -[1-(4-メチルベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-3-メトキシベンズアミド
化合物1-131		<i>N</i> -{1-[3-(2-フリル) アクリロイル]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル}- <i>N</i> -フェニル-4-メトキシベンズアミド

表 1-20

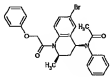
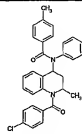
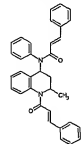
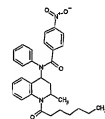
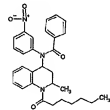
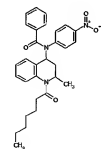
化合物1-132		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-6-ブromo-2-メチル-1-(2-フェノキシアセチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルアセトアミド
化合物1-133		$N$ -[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニル-4-メチルベンズアミド
化合物1-134		$N$ -(1-シンナモイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- $N$ -フェニルシンナムアミド
化合物1-135		$N$ -(1-ヘプタノイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- $N$ -フェニル-4-ニトロベンズアミド
化合物1-136		$N$ -(1-ヘプタノイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- $N$ -(3-ニトロフェニル)ベンズアミド
化合物1-137		$N$ -(1-ヘプタノイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- $N$ -(4-ニトロフェニル)ベンズアミド



表 1-2 1

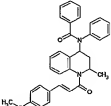
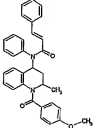
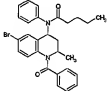
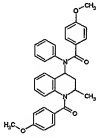
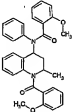
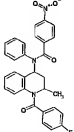
化合物1-138		<i>N</i> -[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルベンズアミド
化合物1-139		<i>N</i> -[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルベンズアミド
化合物1-140		<i>N</i> -(1-ベンゾイル-6-ブromo-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニルベンズアミド
化合物1-141		<i>N</i> -[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-メトキシベンズアミド
化合物1-142		<i>N</i> -[1-(2-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-2-メトキシベンズアミド
化合物1-143		<i>N</i> -[1-(4-フルオロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-ニトロベンズアミド

表 1-22



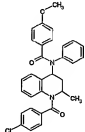
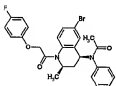
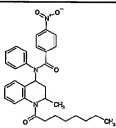
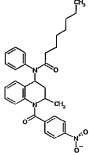
化合物1-144		<i>N</i> -[1-(2-ヨードベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-145		<i>N</i> -[1-(2-ヨードベンゾイル)-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-146		<i>N</i> -[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-メトキシベンズアミド
化合物1-147		<i>N</i> -[ (2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-6-ブromo-1-(4-フルオロフェノキシ)アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-148		<i>N</i> -(1-オクタノイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-ニトロベンズアミド
化合物1-149		<i>N</i> -[1-(4-ニトロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルオクタナミド

表 1-23

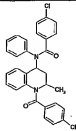
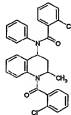
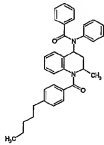
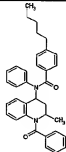

化合物1-150		<i>N</i> -[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-クロロベンズアミド
化合物1-151		<i>N</i> -[1-(2-クロロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-2-クロロベンズアミド
化合物1-152		<i>N</i> -[1-(4-ベンチルベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルベンズアミド
化合物1-153		<i>N</i> -(1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-4-ベンチルベンズアミド
化合物1-154		<i>N</i> -[1-(4-エチルベンゾイル)-2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -(2-メチルフェニル)-3-フェニルアクリロアミド

表 1-24

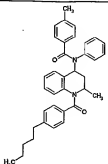
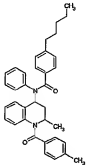
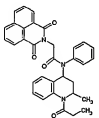
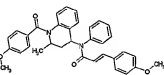
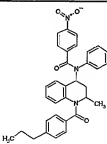
化合物1-155		<i>N</i> -[1-(4-ベンチルベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-メチルベンズアミド
化合物1-156		<i>N</i> -[1-(4-メチルベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-ベンチルベンズアミド
化合物1-157		<i>N</i> -(2-メチル-1-プロピオニル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル(1,3-ジオキソ-1H,3H-ベンゾイソキノリン-2-イル)アセトアミド
化合物1-158		<i>N</i> -[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-3-(4-メトキシフェニル)アクリロアミド
化合物1-159		<i>N</i> -[2-メチル-1-(4-プロピルベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-ニトロベンズアミド

表 1-25

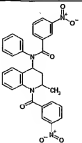
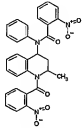
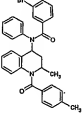
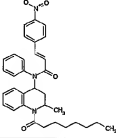
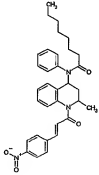
化合物1-160		<i>N</i> -[1-(3-ニトロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-3-ニトロベンズアミド
化合物1-161		<i>N</i> -[1-(2-ニトロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-2-ニトロベンズアミド
化合物1-162		<i>N</i> -[1-(4-メチルベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-3-ブロモベンズアミド
化合物1-163		<i>N</i> -(1-オクタノイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-3-(4-ニトロフェニル)アクリロアミド
化合物1-164		<i>N</i> -[2-メチル-1-(4-ニトロシナモイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルオクタナミド

表 1-26

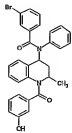
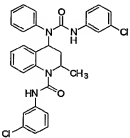
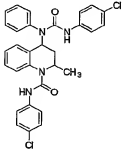
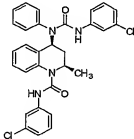
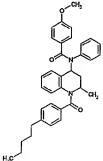
化合物1-165		<i>N</i> -[1-(3-ヒドロキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-3-プロモベンズアミド
化合物1-166		<i>N</i> -[1-(3-クロロフェニルアミノカルボニル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル- <i>N</i> '-(3-クロロフェニル)ウレア
化合物1-167		<i>N</i> -[1-(4-クロロフェニルアミノカルボニル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル- <i>N</i> '-(4-クロロフェニル)ウレア
化合物1-168		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(3-クロロフェニルアミノカルボニル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル- <i>N</i> '-(3-クロロフェニル)ウレア
化合物1-169		<i>N</i> -[2-メチル-1-(4-ベンチルベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-メトキシベンズアミド

表 1-27

化合物1-170		<i>N</i> -[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-ベンチルベンズアミド
化合物1-171		<i>N</i> -[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-ニトロシナムアミド
化合物1-172		<i>N</i> -[1-(2-フロイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)プタルアミド
化合物1-173		<i>N</i> -[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-2,4-ジクロロベンズアミド
化合物1-174		<i>N</i> -[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-3,4-ジクロロベンズアミド
化合物1-175		<i>N</i> -(1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-(9,10,10-トリオキソ-9,10-ジヒドロ-10λ <sup>6</sup> -テオキサナンテン-3-カルボキサミド

表 1-28

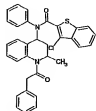
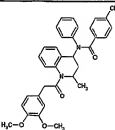
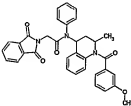
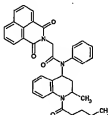
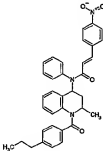
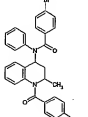
化合物176		<i>N</i> -[1-フェニルアセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-3-クロロベンゾチオフェン-2-カルボキサミド
化合物1-177		<i>N</i> -[1-(3,4-ジメトキシフェニル)アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-クロロベンズアミド
化合物1-178		<i>N</i> -[1-(3-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル(1,3-ジオキシ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)アセトアミド
化合物1-179		<i>N</i> -(2-メチル-1-ペンタノイル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル(1,3-ジオキソ-1H,3H-ベンゾイソキノリン-2-イル)アセトアミド
化合物1-180		<i>N</i> -[1-(4-プロピルベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-ニトロシナムアミド
化合物1-181		<i>N</i> -[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-4-プロモベンズアミド



表 1-29

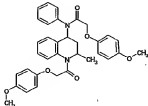
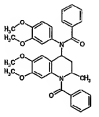
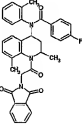
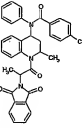

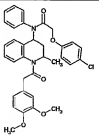
化合物1-182		<i>N</i> -[1-(4-メトキシフェノキシ)アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル(4-メトキシフェノキシ)アセトアミド
化合物1-183		<i>N</i> -(1-ベンゾイル-6,7-ジメトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -(3,4-ジメトキシフェニル)ベンズアミド
化合物1-184		<i>N</i> -[1-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)アセチル-2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -(2-メチルフェニル)-4-フルオロベンズアミド
化合物1-185		<i>N</i> -{1-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)プロピオニル]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル}- <i>N</i> -フェニル-4-クロロベンズアミド
化合物1-186		<i>N</i> -[1-(4-エチルベンゾイル)-2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -(2-クロロフェニル)(ナフタレン-2-イルオキシ)アセトアミド
化合物1-187		<i>N</i> -[1-(3,4-ジメトキシフェニル)アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル(4-クロロフェノキシ)アセトアミド

表 1-30

化合物1-188		<i>N</i> -[1-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル) アセチル-2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -(2-メチルフェニル)-4-メトキシベンズアミド
化合物1-189		<i>N</i> -{1-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル) プロピオニル]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル}- <i>N</i> -フェニル-3-ニトロベンズアミド
化合物1-190		<i>N</i> -(2-メチル-1-フェニルアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル(1,3-ジオキソ-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -ベソイソキノリン-2-イル) アセトアミド
化合物1-191		<i>N</i> -(1-フェニルアセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-3-クロロ-6-ニトロベンゾチオフェン-2-カルボキサミド
化合物1-192		<i>N</i> -[2,8-ジメチル-1-(4-プロピルベソイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -(2-メチルフェニル)(ナフトレン-2-イルオキシ) アセトアミド
化合物1-193		<i>N</i> -[1-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル) アセチル-2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -(2-メチルフェニル)-3-ニトロベンズアミド

表 1-31

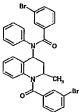
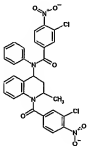
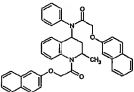
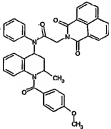
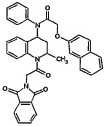
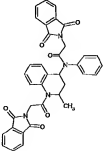
化合物1-194		<i>N</i> -[1-(3-ブロモベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-3-ブロモベンズアミド
化合物1-195		<i>N</i> -[1-(3-クロロ-4-ニトロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-3-クロロ-4-ニトロベンズアミド
化合物1-196		<i>N</i> -[1-(ナフタレン-2-イルオキシ)アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル(ナフタレン-2-イルオキシ)アセトアミド
化合物1-197		<i>N</i> -[1-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル(1,3-ジオキソ-1H,3H-ベンゾイソキノリン-2-イル)アセトアミド
化合物1-198		<i>N</i> -[1-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-2-(ナフタレン-2-イルオキシ)アセトアミド
化合物1-199		<i>N</i> -[1-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)アセトアミド

表 1-3 2

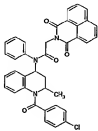
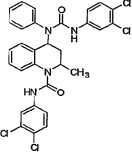
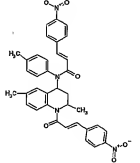
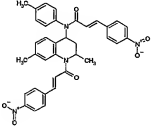
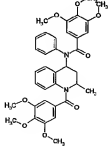
化合物1-200		<p><i>N</i>-[1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-<i>N</i>-フェニル(1,3-ジオキソ-1H,3H-ベンゾイソキノリン-2-イル)アセトアミド</p>
化合物1-201		<p><i>N</i>-[1-(3,4-ジクロロフェニルアミノカルボニル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-<i>N</i>-フェニル-<i>N'</i>-(3,4-ジクロロフェニル)ウレア</p>
化合物1-202		<p><i>N</i>-[1-(4-ニトロシンナモイル)-2,6-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-<i>N</i>-(4-メチルフェニル)-4-ニトロシンナムアミド</p>
化合物1-203		<p><i>N</i>-[1-(4-ニトロシンナモイル)-2,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-<i>N</i>-(4-メチルフェニル)-4-ニトロシンナムアミド</p>
化合物1-204		<p><i>N</i>-[1-(3,4,5-トリメトキシ)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-<i>N</i>-フェニル-3,4,5-トリメトキシベンズアミド</p>

表 1-33

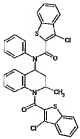
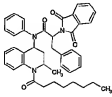
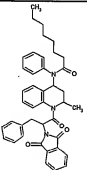
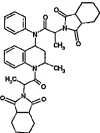
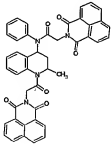
化合物1-205		<i>N</i> -[1-(3-クロロベンゾチオフェン-2-カルボニル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-3-クロロベンゾチオフェン-2-カルボキサミド
化合物1-206		<i>N</i> -(2-メチル-1-オクタノイル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- <i>N</i> -フェニル-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-フェニルプロピオンアミド
化合物1-207		<i>N</i> -{1-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)-3-フェニルプロピオンイル]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル}- <i>N</i> -フェニルオクタナムアミド
化合物1-208		<i>N</i> -{1-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)プロピオンイル]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル}- <i>N</i> -フェニル-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)プロピオンアミド
化合物1-209		<i>N</i> -[1-(1,3-ジオキソ-1H,3H-ベンゾ[de]イソキノリン-2-イル)アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル(1,3-ジオキソ-1H,3H-ベンゾイソキノリン-2-イル)アセトアミド

表 1-3 4

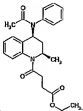
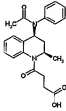
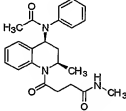
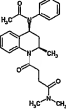
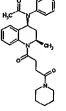
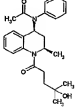

化合物1-210		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-(4-エトキシカルボニルプロピオニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルアセトアミド
化合物1-211		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-(4-カルボキシプロピオニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルアセトアミド
化合物1-212		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-4-( $N$ -アセチル- $N$ -フェニルアミノ)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル]- $N$ , $N'$ -メチルプタンジアミド
化合物1-213		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-4-( $N$ -アセチル- $N$ -フェニルアミノ)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル]- $N$ , $N'$ -ジメチルプタンジアミド
化合物1-214		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-2-メチル-1-(4-オキソ-4-ヒペリジノブチリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルアセトアミド
化合物1-215		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-2-メチル-1-(4-ヒドロキシ-4-メチルバレリル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルアセトアミド
化合物1-216		$N$ -(1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)- $N$ -フェニルアセトアミド

表 1-35

化合物1-217		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニル-4-メチルベンズアミド
化合物1-218		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニル-2-フェニルアセトアミド
化合物1-219		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルナフタレン-2-カルボキサミド
化合物1-220		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニル-4-トリフルオロメチルベンズアミド
化合物1-221		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルプロピルアミド
化合物1-222		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-プロピオニル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニル-4-メチルベンズアミド

表 1-36

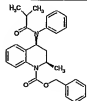
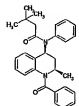
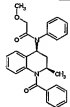
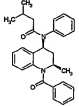
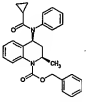
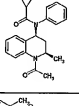
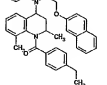
化合物1-223		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルイソブチルアミド
化合物1-224		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-3,3-ジメチルブチルアミド
化合物1-225		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-2-メトキシアセトアミド
化合物1-226		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-3-メチルブチルアミド
化合物1-227		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物1-228		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-アセチル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物1-229		<i>N</i> -[1-(4-エチルベンゾイル)-2,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -(2-フェニルメチル)ナフタレン-2-イルオキシアセトアミド



表 1-37

化合物1-230		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-(シクロヘキサンカルボニル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物1-231		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-(2-フロイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物1-232		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-(2-フロイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニル-2-メチルプロピオンアミド
化合物1-233		<i>N</i> -[1-(2-ヨードベンゾイル)-3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-234		<i>N</i> -[1-(3-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物1-235		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルチオフェン-2-カルボキサミド
化合物1-236		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-(2-フロイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルチオフェン-2-カルボキサミド

表 1-38

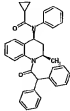
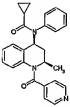
化合物1-237		<p><i>N</i>-[(2<i>S</i>*, 4<i>R</i>*)-1-(ジフェニルアセチル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-<i>N</i>-フェニルシクロプロパンカルボキサミド</p>
化合物1-238		<p><i>N</i>-[(2<i>S</i>*, 4<i>R</i>*)-1-イソニコチノイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-<i>N</i>-フェニルシクロプロパンカルボキサミド</p>

表 2

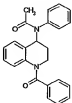
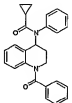
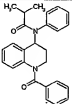
化合物2-1		<i>N</i> -[1-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルアセトアミド
化合物2-2		<i>N</i> -[1-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物2-3		<i>N</i> -[1-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルイソブチルアミド

表 3-1

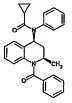
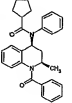
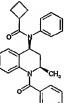
化合物3-1		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-2		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロペンタンカルボキサミド
化合物3-3		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロブタンカルボキサミド

表 3-2

化合物3-4		$N$ -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(3-フルオロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-5		$N$ -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(4-フルオロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-6		$N$ -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(4-メチルベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-7		$N$ -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(4-トリフルオロメトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-8		$N$ -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(2,4-ジフルオロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-9		$N$ -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(2-フルオロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-10		$N$ -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド

表 3-3

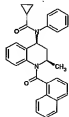
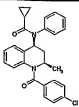
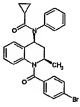
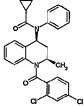
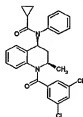
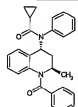
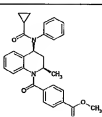
化合物3-11		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(1-ナフトイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-12		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-13		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(4-プロモベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-14		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(2,4-ジクロロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-15		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(3,5-ジクロロベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-16		<i>N</i> -[(2 <i>R</i> *,4 <i>R</i> *)-1-ベンゾイル-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-17		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(4-メトキシカルボニルベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド

表 3-4

化合物3-18		$N$ -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(4-カルボキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-19		$N$ -[(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-(4-アミノカルボニルベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-20		$N$ -{(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-2-メチル-1-[4-( $N$ -メチルアミノカルボニル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-21		$N$ -{(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-[4-( $N$ , $N$ -ジメチルアミノカルボニル)ベンゾイル]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-22		$N$ -{(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-[4-(ピペリジノカルボニル)ベンゾイル]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-23		$N$ -{(2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-1-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルエチル)ベンゾイル]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド

表 3-5

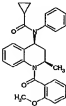
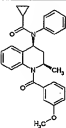
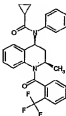
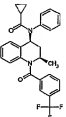
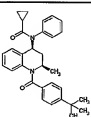
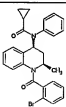
化合物3-24		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-(2-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-25		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-(3-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-26		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-2-メチル-1-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-27		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-2-メチル-1-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-28		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-[4-( <i>tert</i> -ブチル)ベンゾイル]-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-29		<i>N</i> -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-1-(2-プロモベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- <i>N</i> -フェニルシクロプロパンカルボキサミド

表 3-6

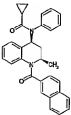
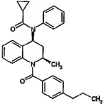
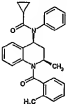
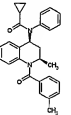
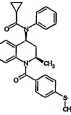
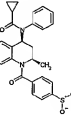
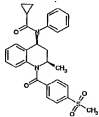
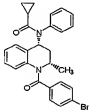
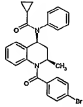
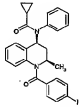
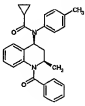
化合物3-30		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-2-メチル-1-(2-ナフトイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-31		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-2-メチル-1-(4-プロピルベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-32		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-2-メチル-1-(2-メチルベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-33		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-2-メチル-1-(3-メチルベンゾイル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-34		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-2-メチル-1-[4-(メチルチオ)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド
化合物3-35		$N$ -[(2 <i>S</i> *, 4 <i>R</i> *)-2-メチル-1-[4-(メチルスルフィニル)ベンゾイル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド



表 3-7

化合物3-36		$N - \{ (2S^*, 4R^*) - 2\text{-メチル}-1 - [4 - (\text{メチルスルフォニル}) \text{ベンゾイル}] - 1, 2, 3, 4\text{-テトラヒドロキノリン}-4\text{-イル}\} - N\text{-フェニルシクロプロパンカルボキサミド}$
化合物3-37		$N - [(2S, 4R) - 1 - (4\text{-プロモベンゾイル}) - 2\text{-メチル}-1, 2, 3, 4\text{-テトラヒドロキノリン}-4\text{-イル}] - N\text{-フェニルシクロプロパンカルボキサミド}$
化合物3-38		$N - [(2R, 4S) - 1 - (4\text{-プロモベンゾイル}) - 2\text{-メチル}-1, 2, 3, 4\text{-テトラヒドロキノリン}-4\text{-イル}] - N\text{-フェニルシクロプロパンカルボキサミド}$
化合物3-39		$N - [(2S^*, 4R^*) - 1 - (4\text{-ヨードベンゾイル}) - 2\text{-メチル}-1, 2, 3, 4\text{-テトラヒドロキノリン}-4\text{-イル}] - N\text{-フェニルシクロプロパンカルボキサミド}$
化合物3-40		$N - [(2S^*, 4R^*) - 1\text{-ベンゾイル}-2\text{-メチル}-1, 2, 3, 4\text{-テトラヒドロキノリン}-4\text{-イル}] - N - (4\text{-メチルフェニル}) \text{シクロプロパンカルボキサミド}$

本発明の医薬としての投与経路は特に限定されず、経口または非経口投与のいずれかから、最も効果的な投与経路を適宜選択することができる。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤等を挙げることができ、非経口投与に適する製剤の例としては、例えば、注射剤等を挙げることができる。それらの経口または非経口投与に用いる剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、各製剤は例えば各種の賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤等を含有していてもよい。

使用する製剤用担体は、賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、崩壊剤としては、例えばデンプン、アルギン酸、ポロビニルピロリドン、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、懸濁化剤としては、例えばプロピレングリコール、リン酸水素カルシウム、等張化剤としては、例えばクエン酸ナトリウム、乳化剤としては、例えばエタノール、ソルビタン脂肪酸エステル等が挙げられる。

化合物 (I)、(II) 及び (III) またはその薬理学的に許容される塩の投与量及び投与回数は特に限定されず、疾患の種類や重篤度、投与形態、患者の年齢や体重、合併症の有無など種々の要因により適宜増減することが望ましい。一般的には、成人1日当り1~1,000 mg/kgを1~4回に分けて投与することが好ましい。

次に代表的な化合物 (I)、(II) 及び (III) の薬理作用について、試験例により具体的に説明する。

#### 試験例 1：抗原誘発細胞浸潤抑制作用

雄性 Balb/cマウス（日本チャールズリバー）を、抗原である卵白アルブミン（50  $\mu$ g）と水酸化アルミニウム（1 mg）を含む生理食塩懸濁液を腹腔内に7日間隔で2回注射することで感作した。マウスへの最終感作の2週間後、1%卵白アルブミン生理食塩溶液を30分間吸入させた。同様に4日後と8日後にも抗原を吸入させ、計3回抗原吸入刺激した。シャム刺激群のマウスは生理食塩液を抗原刺激群マウスと同様に計3回吸入させた。最終吸入の約24時間後に、マウスの気道に設置したカニューレより1 mLのHanks' balanced salt solution（Invitrogen Co.）を注入、回収する肺胞内洗浄を行った。回収した肺胞内洗浄液に含まれる細胞数を細胞計数装置を用いて計数した。その後、塗抹標本作製し、Diff-Quick染色し、細胞組成を調べた。好酸球数は、総細胞に含まれる好酸球の割合と総細胞数の積より算出した。試験化合物は、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、30 mg/kgまたは100 mg/kgと

なるように、抗原吸入を開始した日より、最終の抗原吸入をした日までの9日間経口投与した。抗原吸入の日には試験化合物は抗原吸入の1時間前に投与した。各群8匹で実施した。

対照群 [溶媒 (0.5%メチルセルロース溶液) 投与群] の肺胞洗浄液中好酸球数は1個体あたり  $(1.8 \pm 0.2) \times 10^6$  個 (平均土標準誤差) であったが、化合物1-20の30 mg投与群では19.7%の、化合物1-20の100 mg投与群では48.6%の顕著な肺胞内浸潤好酸球数の減少が認められた。

#### 試験例2：好酸球遊走阻害作用

健康人ヒト末梢血 (1/10容の3.8%クエン酸ナトリウムを含む) の赤血球をDextran T-500 (Amersham Pharmacia Biotech) を用いて沈殿除去し、白血球を含む上清を回収した。引き続き、Ficoll Paque Plus (登録商標) (Amersham Pharmacia Biotech) を用いた非連続密度勾配遠心により、白血球から好中球と好酸球を含む顆粒球画分を分離した。顆粒球画分に含まれるわずかな赤血球は、溶血操作により除去した。回収した顆粒球画分は、0.2% Bovine Serum Albumin (BSA) を含む等張リン酸緩衝液 (BSA-PBS) で洗浄後、BSA-PBSに懸濁した。細胞数を  $1 \times 10^6$  個/mLに調整後、抗CD16抗体が結合した磁気ビーズ (Miltenyi Biotec) を好中球に結合させ、分離カラムLD (Miltenyi Biotec) と磁気細胞分離装置 (Miltenyi Biotec) を用いて、好中球を除去し、好酸球を分離した。分離した好酸球は10% ウシ胎児血清 (Intergen社) を含むRPMIメEDIUM (FBS-RPMI) に懸濁し、 $1 \times 10^6$  個/mLに調整した。ポアサイズ3  $\mu\text{m}$  の24穴ケモタキシスチャンパープレート Transwell (登録商標) (Corning Incorporated) を使い、Prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) (Cayman Chemical社) によるヒト好酸球遊走能への化合物の影響を調べた。チャンパープレートの下層に100 nmol/LのPGD<sub>2</sub>と10  $\mu\text{mol/L}$ の試験化合物を含む500  $\mu\text{L}$ のFBS-RPMI溶液を入れ、37℃に加温した。化合物は10 mmol/Lのジメチルスルホキシド (DMSO) 溶液を調製し、下層液に含まれる最終のDMSO濃度が0.1%になるように添加した。対照には0.1%DMSOと100 nmol/LのPGD<sub>2</sub>を含むFBS-RPMI溶液を下層に入れた。そして、上層のカップに37℃に加温した100  $\mu\text{L}$ の好酸球懸濁液 ( $1 \times 10^6$  個/mL) を添加し、37℃、5%CO<sub>2</sub>気流下で3時間インキュベートした。インキュベート終了後、上層のカップをはずし、遊走した細胞が含まれる下層の液を回収した。回収液に粒子数既知の蛍光粒子懸濁液 [FlowCount (登録商標)、Beckman Coulter] を添加後、回収液中に含まれる好酸球数をフローサイトメーターで計数した。細胞数は、蛍光粒子の計数値で補正し、500  $\mu\text{L}$ 中に含まれる好酸球数とした。

試験化合物の遊走阻害率を表4に示す。

表4

試験化合物	遊走阻害率
化合物1-4	93%
化合物1-7	71%
化合物1-8	86%
化合物1-11	95%
化合物1-18	67%
化合物1-20	98%
化合物1-24	88%
化合物1-63	92%
化合物1-133	74%
化合物1-155	28%
化合物1-217	83%
化合物1-221	92%
化合物1-223	82%
化合物1-225	92%
化合物3-1	91%
化合物3-3	82%

### 試験例3：急性毒性試験

試験化合物をdd系マウス〔オス体重 $20 \pm 1$  g (n=3)〕に経口投与した。その結果、化合物3-1の最小致死量 (MLD) は $>1000$  mg/kg (マウス、経口) であり、本発明の化合物の安全性が確認できた。

### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例及び参考例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例及び参考例に限定されることはない。なお、以下の実施例及び参考例における化合物の番号は、表1-1~1-38、表2及び表3-1~3-7における化合物の番号に対応する。

## 実施例 1

*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(4-エトキシカルボニルプロピオニル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルアセトアミド (化合物1-210)

(2*S*\*, 4*R*\*)-4-(*N*-フェニルアミノ)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン [カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Can. J. Chem.)、42巻、2885頁 (1969年)] (1.9 g) とピリジン (10 mL) の塩化メチレン (10 mL) 溶液を0℃に冷却し、コハク酸モノエチルクロリド (1.7 mL) を攪拌しながらゆっくり加えた。同温度で30分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。溶媒を留去して得られた淡黄色液体 (1.61 g) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (351 mg) を加え室温で30分間攪拌した。その後-78℃に冷却し塩化アセチル (627  $\mu$ L) を加え、室温で12時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、溶媒を留去した。得られた残渣にピリジン (20 mL) 及び塩化メチレン (20 mL) を加え、0℃で塩化アセチル (351  $\mu$ L) をゆっくり加えた。室温で2時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、減圧下、有機層の溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1、次いでヘキサン：酢酸エチル=1：2) で精製することにより化合物1-210 (1.69 g, 94%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.03 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.18 (br s, 1H), 2.39-2.95 (m, 5H), 4.11 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.67-4.75 (m, 1H), 5.30 (br s, 1H), 7.21-7.38 (m, 9H).

ESIMS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 409.

## 実施例 2

*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-プロピオニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルアセトアミド (化合物1-216)

1-プロピオニル-2, 3-ジヒドロキノリン-4-オン (EP243982) (200 mg) に、*p*-トルエンスルホン酸 (10 mg)、アニリン (0.18 mL) 及びトルエン (50 mL) を加え、12時間加熱環流した。室温まで放冷した後、減圧下溶媒を留去した。メタノール (20 mL) 及び水素化ホウ素ナトリウム (0.5 g) を加え、室温で12時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に塩化メチレン (1 mL) 及びピリジン (1 mL) を加え、0℃で塩化アセチル (1 mL) を

加え、同温度で30分間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロホルムで抽出し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1）で精製することにより化合物1-216（44 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.94 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.90-2.09 (m, 2H), 2.15-2.38 (m, 3H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.90 (br s, 1H), 6.26 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.87 (br s, 1H), 7.11-7.31 (m, 6H), 7.51-7.54 (m, 1H).

ESIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  323.

#### 実施例 3

$N$ -[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルイソブチルアミド（化合物1-223）

乾燥した窒素雰囲気下、(2*S*\*, 4*R*\*)-4-( $N$ -フェニルアミノ)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン [カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Can. J. Chem.)、42巻、2885頁 (1969年)] (1.1 g) 及びピリジン (6 mL) の塩化メチレン (6 mL) 溶液を調製し0°Cに冷却した。そこに、0°Cでクロロギ酸ベンジル (0.87 mL) を加え室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩酸 (1 mol/L) で洗浄した。得られた淡黄色油状物に1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン (2.4 mL)、ジオキサン (30 mL) 及びイソブチルクロリド (5.9 mL) を加え、110°Cで2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、反応溶液にメタノール (100 mL) を加え、減圧下溶媒を留去した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を塩酸 (1 mol/L, 100 mL) で洗浄した。減圧下、有機層の溶媒を留去した後、残渣をヘキサン-酢酸エチルで再結晶することにより化合物1-223 (1.38 g) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.10 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.13 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 1.52-1.61 (m, 1H), 2.17 (br s, 1H), 2.59 (sept,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.41-4.49 (m, 1H), 5.11 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 5.65 (br s, 1H), 7.14-7.43 (m, 14H).

ESIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  443.

#### 実施例 4

$N$ -[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-ペンゾイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニル-3, 3-ジメチルブチルアミド（化合物1-224）

参考例 1 で得られた (2*S*\*, 4*R*\*)-4-( $N$ -フェニルアミノ)-1-ペンゾイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-

テトラヒドロキノリンと塩化 *tert*-ブチルアセチルを反応させ、化合物1-224を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.06 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.51-1.61 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 2.32 (br s, 1H), 4.74-4.82 (m, 1H), 5.65 (br s, 1H), 6.47 (dd, *J* = 0.9, 7.8 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12-7.39 (m, 12H).

ESIMS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 441.

#### 実施例 5

*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-ベンゾイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニル-3-メチルブチルアミド (化合物1-226)

参考例 1 で得られた (2*S*\*, 4*R*\*)-4-(*N*-フェニルアミノ)-1-ベンゾイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンとイソバレルリクロリドを反応させ、化合物1-226を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.54-1.62 (m, 1H), 2.01-2.14 (m, 2H), 2.17-2.32 (m, 2H), 4.73-4.86 (m, 1H), 5.65 (br s, 1H), 6.49 (dd, *J* = 0.8, 7.8 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.12-7.40 (m, 12H).

ESIMS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 427.

#### 実施例 6

*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物1-227)

乾燥した窒素雰囲気下、(2*S*\*, 4*R*\*)-4-(*N*-フェニルアミノ)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン [カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Can. J. Chem.)、42巻、2885頁 (1969年)] (5.0 g) 及びピリジン (25 mL) の塩化メチレン (25 mL) 溶液を調製し0°Cに冷却した。そこに、0°Cでクロロギ酸ベンジル (3.26 mL) を加え室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、塩酸 (1 mol/L) で洗浄した。得られた淡黄色油状物に1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン (14 mL)、ジオキサン (150 mL) 及びシクロプロパンカルボニルクロリド (16 mL) を加え、室温で24時間、90°Cで4時間攪拌した後、室温でさらに12時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、ピリジン (25 mL)、塩化メチレン (25 mL) 及びシクロプロパンカルボニルクロリド (5 mL) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液にメタノール (100 mL) を加え、減圧下溶媒を留去し、その後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を塩酸 (1

mol/L, 100 mL) で洗浄した。減圧下、有機層の溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：クロロホルム=45：45：10）で精製することにより化合物1-227（7.58 g, 82%）を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.67–0.74 (m, 2H), 1.04–1.30 (m, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.38–1.46 (m, 1H), 2.15 (br s, 1H), 4.39–4.51 (m, 1H), 5.10 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 5.48 (br s, 1H), 7.16–7.44 (m, 14H).

ESIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  441.

#### 実施例 7

$N$ -[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(2-フロイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物1-231)

参考例 3 で得られた (2*S*\*, 4*R*\*)-4-( $N$ -フェニルアミノ)-1-(2-フロイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンとシクロプロパンカルボニルクロリドを反応させ、化合物1-231を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.66–0.73 (m, 2H), 1.06–1.18 (m, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.40–1.49 (m, 1H), 2.30 (br s, 1H), 4.65–4.74 (m, 1H), 5.52 (br s, 1H), 6.20–6.24 (m, 2H), 6.85 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.15–7.58 (m, 8H).

ESIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  401.

#### 実施例 8

$N$ -[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(2-フロイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニル-2-メチルプロピオンアミド (化合物1-232)

参考例 3 で得られた (2*S*\*, 4*R*\*)-4-( $N$ -フェニルアミノ)-1-(2-フロイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンとイソブチリルクロリドを反応させ、化合物1-232を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.10 (br s, 1H), 1.13 (d,  $J = 6$  Hz, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.16 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.27 (br s, 1H), 2.62 (sept,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.66–4.73 (m, 1H), 5.47 (br s, 1H), 6.19–6.24 (m, 2H), 6.85 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.26–7.46 (m, 8H).

ESIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  403.



## 実施例 9

*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-イソニコチノイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物1-238)

参考例 2 で得られた *N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミドとイソニコチノイルクロリドを反応させ、化合物 1-238 を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.73-0.77 (m, 2H), 1.05-1.19 (m, 3H), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.43-1.51 (m, 1H), 2.31 (br s, 1H), 4.73-4.85 (m, 1H), 5.65 (br s, 1H), 6.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 4.5 Hz, 1.5 Hz, 2H), 7.23 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.37-7.42 (m, 6H), 8.48 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 2H).

ESIMS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 441.

## 実施例 10

*N*-(1-ベンゾイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-*N*-フェニルアセトアミド (化合物2-1)

参考例 4 で得られた 4-(*N*-フェニルアミノ)-1-ベンゾイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンと塩化アセチルを反応させ、化合物2-1を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.92 (s, 3H), 2.04-2.17 (m, 1H), 2.26-2.35 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 4.16-4.24 (m, 1H), 6.40 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.95-7.37 (m, 11H), 7.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H).

ESIMS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 371.

## 実施例 11

*N*-(1-ベンゾイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-*N*-フェニルイソブチルアミド (化合物2-3)

参考例 4 で得られた 4-(*N*-フェニルアミノ)-1-ベンゾイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンとイソブチルクロリドを反応させ、化合物2-3を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.10 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.01-2.06 (m, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.44 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 4.05-4.16 (m, 1H), 6.43 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.96-7.47 (m, 12H).

ESIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  399.

#### 実施例 1 2

$N$ -[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-ベンゾイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-1)

参考例 1 で得られた (2*S*\*, 4*R*\*)-4-( $N$ -フェニルアミノ)-1-ベンゾイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンとシクロプロパンカルボニルクロリドを反応させ、化合物3-1を合成した。

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 0.67-0.76 (m, 2H), 1.02-1.12 (m, 2H), 1.17 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 1.17 (br s, 1H), 1.47 (ddd,  $J$  = 4.8, 8.1, 12.6 Hz, 1H), 2.32 (br s, 1H), 4.73-4.86 (m, 1H), 5.68 (br s, 1H), 6.45 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 7.14-7.39 (m, 12H).

ESIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  411.

#### 実施例 1 3

$N$ -[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-ベンゾイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロブタンカルボキサミド (化合物3-2)

参考例 1 で得られた (2*S*\*, 4*R*\*)-4-( $N$ -フェニルアミノ)-1-ベンゾイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリンとシクロブタンカルボニルクロリドを反応させ、化合物3-2を合成した。

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.15 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 1.52-1.57 (m, 1H), 1.76-1.97 (m, 4H), 2.30 (br s, 1H), 2.37-2.53 (m, 2H), 3.15 (quin,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.75-4.83 (m, 1H), 5.60 (br s, 1H), 6.49 (dd,  $J$  = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 6.89 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.12-7.39 (m, 12H).

ESIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  425.

#### 実施例 1 4

$N$ -[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(4-フルオロベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-5)

参考例 2 で得られた  $N$ -[(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミドと4-フルオロ安息香酸クロリドを反応させ、化合物3-5を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.71-0.76 (m, 2H), 1.07-1.17 (m, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.42-1.51 (m, 1H), 2.31 (br s, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.64 (br s, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.82-6.95 (m, 3H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 6H).

ESIMS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 429

#### 実施例 15

*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(4-メチルベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-6)

参考例2で得られた*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミドと4-メチル安息香酸クロリドを反応させ、化合物3-6を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.71-0.74 (m, 2H), 1.08-1.26 (m, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.42-1.51 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.31 (br s, 1H), 4.72-4.81 (m, 1H), 5.65 (br s, 1H), 6.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33-7.50 (m, 6H).

ESIMS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 425.

#### 実施例 16

*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(4-クロロベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-12)

参考例2で得られた*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミドと4-クロロ安息香酸クロリドを反応させ、化合物3-12を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.71-0.75 (m, 2H), 1.07-1.17 (m, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.42-1.51 (m, 1H), 2.31 (br s, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 5.64 (br s, 1H), 6.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.14-7.40 (m, 11H).

ESIMS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 445.

#### 実施例 17

*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(4-ブロモベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-13)

参考例2で得られた*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-

フェニルシクロプロパンカルボキサミドと4-ブロモ安息香酸クロリドを反応させ、化合物3-13を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.71-0.75 (m, 2H), 1.07-1.17 (m, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.42-1.50 (m, 1H), 2.31 (br s, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 5.64 (br s, 1H), 6.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 8H).

ESIMS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 490.

#### 実施例 1 8

*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(4-メトキシカルボニルベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-17)

参考例2で得られた*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミドとテレフタル酸モノメチルエステルクロリドを反応させ、化合物3-17を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.72-0.75 (m, 2H), 1.08-1.18 (m, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.44-1.49 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 2.32 (br s, 1H), 4.74-4.84 (m, 1H), 5.67 (br s, 1H), 6.44 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.15-7.40 (m, 9H), 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H).

ESIMS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 469.

#### 実施例 1 9

*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(4-カルボキシベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-18)

実施例13で得られた*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(4-メトキシカルボニルベンゾイル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (1.0 g) をメタノール (5 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (15%, 1.0 mL) 及びテトラヒドロフラン (1.0 mL) を加え、45°Cで2時間攪拌した。減圧下溶媒留去した後、塩酸 (3 mol/L) を加えて酸性にし、析出した結晶を濾取することにより化合物3-18 (947 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ): 0.67-0.71 (m, 2H), 0.82-0.93 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.34 (br s, 1H), 2.46 (br s, 1H), 4.60-4.69 (m, 1H), 5.52 (br s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15-7.48 (m, 9H), 7.76 (d, *J* = 8.4

Hz, 2H), 13.11 (s, 1H).

ESIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  455.

#### 実施例 20

*N*-{(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1-[4-(*N*-メチルアミノカルボニル)ベンゾイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-20)

実施例 14 で得られた *N*-{(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(4-カルボキシベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (70 mg)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (120 mg)、メチルアミン塩酸塩 (52 mg) 及び 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (50 mg) を DMF (5 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.21 mL) を加え室温で 12 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) で生成することにより化合物 3-20 (55 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.72-0.75 (m, 2H), 1.07-1.18 (m, 3H), 1.17 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.43-1.48 (m, 1H), 2.31 (br s, 1H), 2.96-2.99 (m, 3H), 4.75-4.83 (m, 1H), 5.68 (br s, 1H), 6.44 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.87 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.15-7.58 (m, 11H).

ESIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  488.

#### 実施例 21

*N*-{(2*S*\*, 4*R*\*)-1-[4-(*N*, *N*-ジメチルアミノカルボニル)ベンゾイル]-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-21)

実施例 14 で得られた *N*-{(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(4-カルボキシベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミドとジメチルアミン塩酸塩を反応させ、化合物 3-21 を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.72-0.75 (m, 2H), 1.07-1.18 (m, 3H), 1.17 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.43-1.49 (m, 1H), 2.31 (br s, 1H), 2.86 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 4.75-4.83 (m, 1H), 5.67 (br s, 1H), 6.48 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.16-7.40 (m, 11H).

ESIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  482.

## 実施例 2 2

*N*-[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(3-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-25)

参考例 2 で得られた *N*-[(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミドと 3-メトキシ安息香酸クロリドを反応させ、化合物 3-25 を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.70-0.74 (m, 2H), 1.03-1.17 (m, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.41-1.51 (m, 1H), 2.32 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.72-4.85 (m, 1H), 5.63 (br s, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76-6.83 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.34-7.39 (m, 6H).

ESIMS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 441.

## 実施例 2 3

*N*-[(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1-(3-メチルベンゾイル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-33)

参考例 2 で得られた *N*-[(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミドと 3-メチル安息香酸クロリドを反応させ、化合物 3-33 を合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.70-0.78 (m, 2H), 1.05-1.16 (m, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.42-1.50 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.32 (br s, 1H), 4.74-4.84 (m, 1H), 5.66 (br s, 1H), 6.50 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35-7.39 (m, 6H).

ESIMS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 425.

## 実施例 2 4

*N*-[(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1-[4-(メチルチオ)ベンゾイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-34)

参考例 2 で得られた *N*-[(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミドと 4-メチルチオ安息香酸クロリドを反応させ、化

物3-34を合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.71-0.75 (m, 2H), 1.07-1.18 (m, 3H), 1.15 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.42-1.51 (m, 1H), 2.32 (br s, 1H), 2.41 (s, 3H), 4.69-4.82 (m, 1H), 5.66 (br s, 1H), 6.52 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.90-7.40 (m, 12H).

ESIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  467.

## 実施例 2 5

$N$ -[(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1-[4-(メチルスルフィニル)ベンゾイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-35)

実施例 2 1 で得られた  $N$ -[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(4-メチルチオベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド (50 mg) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、メタクロロ過安息香酸クロリド (18 mg) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=25:1) で精製した後、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶することにより化合物3-35 (43 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.72-0.76 (m, 2H), 1.07-1.19 (m, 3H), 1.18 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.43-1.51 (m, 1H), 2.32 (br s, 1H), 2.65-2.66 (m, 3H), 4.76-4.84 (m, 1H), 5.66 (br s, 1H), 6.45 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.86-6.93 (m, 1H), 7.17-7.49 (m, 11H).

ESIMS  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  473.

## 実施例 2 6

$N$ -[(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1-[4-(メチルスルホニル)ベンゾイル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-36)

実施例 2 1 で得られた  $N$ -[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(4-メチルチオベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ -フェニルシクロプロパンカルボキサミド (50 mg) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、メタクロロ過安息香酸クロリド (50 mg) を加え室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) で精製した後、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶することにより化合物3-36 (33 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.73-0.77 (m, 2H), 1.06-1.18 (m, 3H), 1.19 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.43-1.51 (m, 1H), 2.31 (br s, 1H), 2.99 (s, 3H), 4.74-4.86 (m, 1H), 5.66

(br s, 1H), 6.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.91 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 6.55–7.42 (m, 9H), 7.75–7.79 (m, 2H).

ESIMS  $m/z$ :  $[M+H]^+$  489.

#### 実施例 27

$N$ [(2*S*, 4*R*)-1-(4-プロモベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-37) 及び  $N$ [(2*R*, 4*S*)-1-(4-プロモベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ フェニルシクロプロパンカルボキサミド (化合物3-38)

$N$ [(2*S*\*, 4*R*\*)-1-(4-プロモベンゾイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]- $N$ フェニルシクロプロパンカルボキサミド (100 mg) を光学異性体分離カラム (Daicel Chiralcel OD, 2-プロパノール:ヘキサン=1:9, 流速:5 mL/min, 検出波長:254 nm) で光学異性体を分離することにより、保持時間27.39分の鏡像異性体 (38 mg) 及び保持時間35.87分の鏡像異性体 (6 mg) をそれぞれ得た。

#### 参考例 1

(2*S*\*, 4*R*\*)-4-( $N$ フェニルアミノ)-1-ベンゾイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン  
乾燥した窒素雰囲気下、(2*S*\*, 4*R*\*)-4-( $N$ フェニルアミノ)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン [カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Can. J. Chem.), 42巻、2885頁 (1969年)] (15.0 g, 62.9 mmol) 及びピリジン (150 mL) の塩化メチレン (150 mL) 溶液を調製し0℃に冷却した。そこに、0℃で塩化ベンゾイル (7.30 mL, 63.0 mmol) を攪拌しながら非常にゆっくり加えた。同温度で30分間攪拌した後、塩化ベンゾイル (1.50 mL, 12.9 mmol) を加え、0℃で10分間、さらに室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を塩酸 (1 mol/L, 100 mL) で洗浄した。有機層を減圧下溶媒留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1、次いでヘキサン:酢酸エチル:クロロホルム=45:45:10) にふして高極性成分を除去した後、ヘキサノン-酢酸エチルで再結晶することにより (2*S*\*, 4*R*\*)-4-( $N$ フェニルアミノ)-1-ベンゾイル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (20.5 g, 95.1%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.29 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.46–1.33 (m, 1H), 2.82 (ddd,



$J = 4.5, 8.7, 13.5$  Hz, 1H), 3.89 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.44-4.52 (m, 1H), 4.87-4.99 (m, 1H), 6.54 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.79 (dd,  $J = 7.2, 7.5$  Hz, 1H), 6.91 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 7.5, 7.8$  Hz, 1H), 7.20-7.35 (m, 8H).

#### 参考例 2

*N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド

耐圧ガラス容器を用い、実施例 1 2 で得られた *N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-1-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (7.58 g) をエタノール (100 mL) に溶解し、ギ酸 (7.58 mL) 及びパラジウム炭素 (10%Pd/C, 2.0 g) を加えた。反応容器内を窒素で置換した後、さらに水素ガスで置換し、水素ガスを 3.0MPa の圧力を保持させ、45°C で 4 時間攪拌した。反応溶液からパラジウム炭素を濾別し、減圧下溶媒を留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下溶媒留去したのち、残渣をヘキサン-酢酸エチルで結晶化させることにより *N*[(2*S*\*, 4*R*\*)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル]-*N*-フェニルシクロプロパンカルボキサミド (5.1 g, 97%) を無色結晶として得た。

ESIMS  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> 307.

#### 参考例 3

(2*S*\*, 4*R*\*)-4-(*N*-フェニルアミノ)-1-(2-フロイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

乾燥した窒素雰囲気下、(2*S*\*, 4*R*\*)-4-(*N*-フェニルアミノ)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン [カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー (Can. J. Chem)、42 巻、2885 頁 (1969 年)] (5.4 g) 及びピリジン (50 mL) の塩化メチレン (50 mL) 溶液を調製し、0°C に冷却した。そこに 2-フロイルクロリド (2.2 mL) を攪拌しながら加えた。0°C で 2 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を塩酸 (3 mol/L, 20 mL) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で洗浄した。有機層を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル:クロロホルム = 45:45:10) で精製した後、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶することにより (2*S*\*, 4*R*\*)-4-(*N*-フェニルアミノ)-1-(2-フロイル)-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン (5.3 g) を白色結晶

として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.30-1.41 (m, 1H), 2.73-2.79 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 6.33 (dd, *J* = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 3.3, 0.6 Hz, 1H), 6.65-6.89 (m, 4H), 7.09-7.38 (m, 6H).

#### 参考例 4

#### 4-(*N*-フェニルアミノ)-1-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

##### 工程 1

##### 3-(*N*-ベンゾイル-*N*-フェニルアミノ)プロピオン酸

アニリン (20 g) 及びアクリル酸エチル (21 mL) に酢酸 (10 mL) 及び水 (10 mL) を加え、12時間加熱還流した。室温まで放冷した後、クロロホルム (200 mL) を加え水層を除去し、塩酸 (1 mol/L) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクロロホルム層を洗浄した。溶媒を留去して得られた残渣にピリジン (13 mL) 及びクロロホルム (100 mL) を加えた後、0°C で安息香酸クロリド (23 mL) をゆっくり加え、そのままの温度で2時間、さらに室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を減圧留去した後、シリカゲルを用いて高極性成分を除去した。溶媒を留去して得られた残渣をメタノール (100 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (15%, 50 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。トルエン (100 mL) を加え攪拌した後、水層を分離し、塩酸 (3 mol/L) を加えて酸性にした。析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより 3-(*N*-ベンゾイル-*N*-フェニルアミノ)プロピオン酸 (30 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.03-7.30 (m, 10H).

##### 工程 2

##### 1-ベンゾイル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン

工程 1 で得られた 3-(*N*-ベンゾイル-*N*-フェニルアミノ)プロピオン酸 (2.0 g) を塩化メチレン (10 mL) に溶解し、塩化チオニル (1.5 mL) を加えた。室温で4時間攪拌したのち溶媒を留去し、残渣を再度塩化メチレン (10 mL) に溶解させた。塩化アルミニウム (2 g) に塩化メチレン (4 mL) を加え、さきに調製した塩化メチレン溶液を室温で滴下した。そのままの温度で1時間攪拌した後、反応液を氷水に加え、クロロホルムで抽出した。有機層を塩酸 (1 mol/L) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。得られ

た残渣をエタノールで再結晶することにより1-ベンゾイル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン (1.8 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.33 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13-7.50 (m, 7H), 8.00 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H).

ESIMS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 252.

### 工程 3

#### 4-(*N*-フェニルアミノ)-1-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

工程2で得られた1-ベンゾイル-2,3-ジヒドロキノリン-4-オン (360 mg) にモレキュラーシーブス3A (9 g)、パラトルエンスルホン酸 (10 mg)、アニリン (0.55 mL) 及びトルエン (50 mL) を加え、12時間加熱還流した。室温まで放冷した後、クロロホルムを加え、モレキュラーシーブス3Aを濾別し、減圧下溶媒を留去した。メタノール (20 mL) 及び水素化ホウ素ナトリウム (1.0 g) を加え、室温で12時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶することにより4-(*N*-フェニルアミノ)-1-ベンゾイル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (210 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.00-2.11 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 3.96 (br s, 1H), 4.17-4.25 (m, 1H), 4.64 (br s, 1H), 6.69-7.42 (m, 14H).

ESIMS *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 329.

### 実施例 28 : 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

処方 化合物43	20	mg
ラクトース	143.4	mg
馬鈴薯でんぷん	30	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
	200	mg

## 実施例 29：注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

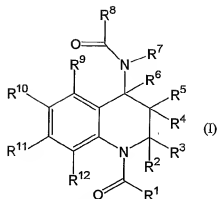
処方	化合物43	2	mg
	精製ダイズ油	200	mg
	精製卵黄レシチン	24	mg
	注射用グリセリン	50	mg
	<u>注射用蒸留水</u>	<u>1.72</u>	<u>mL</u>
		2.00	mL

産業上の利用可能性

本発明により、4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗炎症剤、抗炎症活性を有する4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩等を提供することができる。

## 請 求 の 範 囲

## 1. 式 (I)



〔式中、 $R^1$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{CONR}^d R^e$ （式中、 $R^d$ 及び $R^e$ は同一または異なって水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルを表すが、 $R^d$ 及び $R^e$ が同時に水素原子にはならない）または $\text{NR}^d R^e$ （式中、 $R^d$ 及び $R^e$ は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す）を表し、

$R^2$ 及び $R^3$ は同一または異なって水素原子、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{CONR}^{d1} R^{e1}$ （式中、 $R^{d1}$ 及び $R^{e1}$ はそれぞれ前記 $R^d$ 及び $R^e$ と同義である）を表し、

$R^4$ 及び $R^5$ は同一または異なって水素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、

置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{CONR}^{\text{A}2}\text{R}^{\text{B}2}$  (式中、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 及び $\text{R}^{\text{B}2}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{\text{A}}$ 及び $\text{R}^{\text{B}}$ と同義である)、 $\text{NR}^{\text{C}1}\text{R}^{\text{D}1}$  (式中、 $\text{R}^{\text{C}1}$ 及び $\text{R}^{\text{D}1}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{\text{C}}$ 及び $\text{R}^{\text{D}}$ と同義である)、 $\text{OR}^{\text{E}}$  (式中、 $\text{R}^{\text{E}}$ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す) または $\text{S}(0)_n\text{R}^{\text{F}}$  (式中、 $n$ は0~2の整数を表し、 $\text{R}^{\text{F}}$ は置換もしくは非置換の低級アルキルを表す) を表し、 $\text{R}^{\text{B}}$ は水素原子、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{CONR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$  (式中、 $\text{R}^{\text{A}3}$ 及び $\text{R}^{\text{B}3}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{\text{A}}$ 及び $\text{R}^{\text{B}}$ と同義である) を表し、 $\text{R}^{\text{F}}$ は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、

$\text{R}^{\text{A}}$ 、 $\text{R}^{\text{D}}$ 、 $\text{R}^{\text{H}}$ 及び $\text{R}^{\text{I}2}$ は同一または異なって水素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{CONR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$  (式中、 $\text{R}^{\text{A}4}$ 及び $\text{R}^{\text{B}4}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{\text{A}}$ 及び $\text{R}^{\text{B}}$ と同義である)、 $\text{NR}^{\text{C}2}\text{R}^{\text{D}2}$  (式中、 $\text{R}^{\text{C}2}$ 及び $\text{R}^{\text{D}2}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{\text{C}}$ 及び $\text{R}^{\text{D}}$ と同義である)、 $\text{OR}^{\text{E}1}$  (式中、 $\text{R}^{\text{E}1}$ は前記 $\text{R}^{\text{E}}$ と同義である) または $\text{S}(0)_n\text{R}^{\text{F}1}$  (式中、 $n$ 1及び $\text{R}^{\text{F}1}$ はそれぞれ前記 $n$ 及び $\text{R}^{\text{F}}$ と同義である) を表し、  
1-1)  $\text{R}^{\text{A}}$ が低級アルキルまたはハロゲン置換低級アルキルを表し、

1-1-1)  $\text{R}^{\text{A}}$ 及び $\text{R}^{\text{B}2}$ が同一または異なって水素原子、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{CONR}^{\text{A}1}\text{R}^{\text{B}1}$  (式中、 $\text{R}^{\text{A}1}$ 及び

$R^{21}$ はそれぞれ前記と同義である)を表す場合(ただし、 $R^2$ 及び $R^3$ のいずれか一方が低級アルキルまたはハロゲン置換低級アルキルを表す場合、 $R^2$ 及び $R^3$ のもう一方は水素原子にはならない)、

$R^8$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基、 $CONR^{45}R^{65}$ (式中、 $R^{45}$ 及び $R^{65}$ はそれぞれ前記 $R^4$ 及び $R^6$ と同義である)または $NR^{C3}R^{C3}$ (式中、 $R^{C3}$ 及び $R^{C3}$ はそれぞれ前記 $R^C$ 及び $R^C$ と同義である)を表し、

1-1-2)  $R^2$ 及び $R^3$ のいずれか一方が低級アルキルまたはハロゲン置換低級アルキルを表し、 $R^2$ 及び $R^3$ のもう一方が水素原子を表し、

1-1-2-1)  $R^7$ が置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表す場合、

$R^8$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基、 $CONR^{45}R^{65}$ (式中、 $R^{45}$ 及び $R^{65}$ はそれぞれ前記と同義である)または $NR^{C3}R^{C3}$ (式中、 $R^{C3}$ 及び $R^{C3}$ はそれぞれ前記と同義である)を表し、

1-1-2-2)  $R^7$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表す場合、

$R^8$ は水素原子、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基、 $CONR^{45}R^{65}$ (式中、 $R^{45}$ 及び $R^{65}$ はそれぞれ前記と同義である)または $NR^{C3}R^{C3}$ (式中、 $R^{C3}$ 及び $R^{C3}$ はそれぞれ前記と同義である)を表し、

1-2)  $R^1$ が水素原子、置換低級アルキル(ハロゲン置換低級アルキルを除く)、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換

の低級アルコキシ、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{CONR}^{\text{R}^8}$ （式中、 $\text{R}^{\text{R}^8}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^8}$ はそれぞれ前記と同義である）または $\text{NR}^{\text{R}^8}$ （式中、 $\text{R}^{\text{R}^8}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^8}$ はそれぞれ前記と同義である）を表す場合、

$\text{R}^{\text{R}^8}$ は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基、 $\text{CONR}^{\text{R}^8}$ （式中、 $\text{R}^{\text{R}^8}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^8}$ はそれぞれ前記と同義である）または $\text{NR}^{\text{R}^8}$ （式中、 $\text{R}^{\text{R}^8}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^8}$ はそれぞれ前記と同義である）を表す]で表される4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗炎症剤。

2.  $\text{R}^{\text{R}^8}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^8}$ が水素原子である請求の範囲1記載の抗炎症剤。

3.  $\text{R}^{\text{R}^8}$ が水素原子である請求の範囲1または2記載の抗炎症剤。

4.  $\text{R}^{\text{R}^8}$ が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{NR}^{\text{R}^8}$ （式中、 $\text{R}^{\text{R}^8}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^8}$ は同一または異なって水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表すが、同時に水素原子にはならない）であり、

$\text{R}^{\text{R}^8}$ 、 $\text{R}^{\text{R}^8}$ 、 $\text{R}^{\text{R}^8}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^8}$ が水素原子であり、

$\text{R}^{\text{R}^8}$ 、 $\text{R}^{\text{R}^8}$ 、 $\text{R}^{\text{R}^8}$ 及び $\text{R}^{\text{R}^8}$ から選ばれる少なくとも2つが水素原子であり、

4-1)  $\text{R}^{\text{R}^8}$ が低級アルキルまたはハロゲン置換低級アルキルであり、

4-1-1)  $\text{R}^{\text{R}^8}$ が水素原子、シアノ、カルボキシ、置換低級アルキル（ハロゲン置換低級アルキルを除く）、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アル



カノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{CONR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{a}}$ 及び $\text{R}^{\text{b}}$ はそれぞれ前記と同義である）であり、

$\text{R}^{\text{a}}$ が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{d}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{a}}$ 及び $\text{R}^{\text{d}}$ はそれぞれ前記 $\text{R}^{\text{a}}$ 及び $\text{R}^{\text{d}}$ と同義である）であるか、

4-1-2)  $\text{R}^{\text{a}}$ が低級アルキルまたはハロゲン置換低級アルキルであり、

4-1-2-1)  $\text{R}^{\text{a}}$ が置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換の脂環式複素環基であり、

$\text{R}^{\text{a}}$ が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{d}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{a}}$ 及び $\text{R}^{\text{d}}$ はそれぞれ前記と同義である）であるか、

4-1-2-2)  $\text{R}^{\text{a}}$ が置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であり、

$\text{R}^{\text{a}}$ が水素原子、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{d}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{a}}$ 及び $\text{R}^{\text{d}}$ はそれぞれ前記と同義である）であるか、

4-2)  $\text{R}^{\text{a}}$ が水素原子、置換低級アルキル（ハロゲン置換低級アルキルを除く）、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の複素環基または $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{d}}$ （式中、 $\text{R}^{\text{a}}$ 及び $\text{R}^{\text{d}}$ はそれぞれ前

記と同義である)であり、

$R^2$ が水素原子、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の複素環基または $CONR^{41}R^{61}$ (式中、 $R^{41}$ 及び $R^{61}$ はそれぞれ前記と同義である)であり、

$R^3$ が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基または $N^4R^{41}$ (式中、 $R^{41}$ 及び $R^{61}$ はそれぞれ前記と同義である)である請求の範囲1記載の抗炎症剤。

5.  $R^2$ が水素原子または置換もしくは非置換の低級アルキルであり、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $R^6$ が水素原子であり、

$R^7$ が置換もしくは非置換のアリールであり、

$R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ から選ばれる2つが水素原子であり、残りの2つが同一または異なって水素原子、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシであり、

5-1)  $R^1$ が低級アルキルまたはハロゲン置換低級アルキルであり、

5-1-1)  $R^2$ が水素原子または置換低級アルキル(ハロゲン置換低級アルキルを除く)であり、

$R^3$ が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールアミノまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であるか、

5-1-2)  $R^2$ が低級アルキルまたはハロゲン置換低級アルキルであり、

$R^3$ が水素原子、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールアミノまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であるか、

5-2) R<sup>1</sup>が水素原子、置換低級アルキル（ハロゲン置換低級アルキルを除く）、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換のアリールアミノまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基であり、

R<sup>0</sup>が水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールアミノまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求の範囲1記載の抗炎症剤。

6. R<sup>0</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>が同一または異なって水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、複素環低級アルキル、芳香族複素環オキシ低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アラルキル、複素環基、置換もしくは非置換のステリル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたはOR<sup>11</sup>（式中、R<sup>11</sup>は前記と同義である）である請求の範囲1～3のいずれかに記載の抗炎症剤。

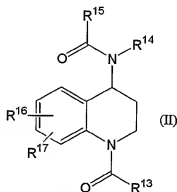
7. R<sup>0</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>及びR<sup>12</sup>から選ばれる2つが水素原子であり、残りの2つが同一または異なって水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、複素環低級アルキル、芳香族複素環オキシ低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アラルキル、複素環基、置換もしくは非置換のステリル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルキルチオ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたはOR<sup>11</sup>（式中、R<sup>11</sup>は前記と同義である）である請求の範囲4記載の抗炎症剤。

8. 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の相対立体配置が(2*S*\*, 4*R*\*)である請求の範囲1～7のいずれかに記載の抗炎症剤。

9. 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の相対立体配置が(2*R*\*, 4*R*\*)である請求の範囲1～7のいずれかに記載の抗炎症剤。

10. 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の絶対立体配置が(2*S*, 4*R*)である請求の範囲1～7のいずれかに記載の抗炎症剤。

- 1 1. 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の絶対立体配置が (2*R*, 4*S*) である請求の範囲 1～7 のいずれかに記載の抗炎症剤。
- 1 2. 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の絶対立体配置が (2*R*, 4*R*) である請求の範囲 1～7 のいずれかに記載の抗炎症剤。
- 1 3. 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の絶対立体配置が (2*S*, 4*S*) である請求の範囲 1～7 のいずれかに記載の抗炎症剤。
- 1 4. 抗炎症剤の製造のための、請求の範囲 1～1 3 のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。
- 1 5. 請求の範囲 1～1 3 のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、炎症の予防及び／または治療方法。
- 1 6. 請求の範囲 1～1 3 のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。
- 1 7. 式 (II)



[式中、R<sup>13</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニルアミノ、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の複素環基またはNR<sup>14</sup> (式中、R<sup>14</sup>及びR<sup>14</sup>はそれぞれ前記と同義である) を表し、

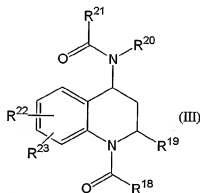
R<sup>14</sup>は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もし

くは非置換の複素環基を表し、

R<sup>18</sup>は水素原子、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の複素環基またはNR<sup>21</sup>R<sup>20</sup>（式中、R<sup>21</sup>及びR<sup>20</sup>はそれぞれ前記と同義である）を表し、

R<sup>16</sup>及びR<sup>17</sup>は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、複素環低級アルキル、芳香族複素環オキシ低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アラルキル、複素環基、置換もしくは非置換のステリル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたはOR<sup>19</sup>（式中、R<sup>19</sup>は前記と同義である）を表す] で表される4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

#### 18. 式 (III)



[式中、R<sup>18</sup>は置換もしくは非置換のアリールを表し、

R<sup>19</sup>は水素原子、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルカノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアロイル、置換もしくは非置換の芳香族複素環基またはCONR<sup>19</sup>R<sup>18</sup>（式中、R<sup>19</sup>及びR<sup>18</sup>はそれぞれ前記と同義である）を表し、

R<sup>20</sup>は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もし

くは非置換の複素環基を表し、

$R^{21}$ は置換もしくは非置換のシクロアルキルを表し、

$R^{22}$ 及び $R^{23}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン、アミノ、ニトロ、シアノ、低級アルキル、アリールオキシ低級アルキル、複素環低級アルキル、芳香族複素環オキシ低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アラルキル、複素環基、置換もしくは非置換のステリル、置換もしくは非置換の低級アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換の低級アルコノイル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアロイルまたは $OR^6$ （式中、 $R^6$ は前記と同義である）を表す] で表される4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

19.  $R^{19}$ が置換もしくは非置換の低級アルキルであり、 $R^{22}$ 及び $R^{23}$ が水素原子である請求の範囲18記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

20.  $R^{19}$ がメチルである請求の範囲18または19記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

21.  $R^{20}$ が置換もしくは非置換のフェニルである請求の範囲18～20のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

22. 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の相対立体配置が ( $2S^*$ ,  $4R^*$ ) である請求の範囲18～21のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

23. 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の相対立体配置が ( $2R^*$ ,  $4R^*$ ) である請求の範囲18～21のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

24. 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の絶対立体配置が ( $2S$ ,  $4R$ ) である請求の範囲18～21のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

25. 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の絶対立体配置が ( $2R$ ,  $4S$ ) である請求の範囲18～21のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

26. 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の絶対立体配置が ( $2R$ ,  $4R$ ) である請求の範囲18～21のいずれかに記載の4-アミノテ

ラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

27. 4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体のテトラヒドロキノリン骨格における2位と4位の絶対立体配置が (2*S*, 4*S*) である請求の範囲18～21のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

28. 請求の範囲17～27のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する抗炎症剤。

29. 抗炎症剤の製造のための、請求の範囲17～27のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の使用。

30. 請求の範囲17～27のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む、炎症の予防及び／または治療方法。

31. 請求の範囲17～27のいずれかに記載の4-アミノテトラヒドロキノリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15608

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D215/44, 221/14, 401/06, 401/12, 401/14, 405/06, 405/14,  
409/06, 409/14, A61K31/4706, 31/4709, A61P1/02, 1/04,  
3/10, 5/14, 7/00, 7/02, 9/00, 9/10, 9/14, 11/00, 11/02,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D215/44, 221/14, 401/06, 401/12, 401/14, 405/06, 405/14,  
409/06, 409/14, A61K31/4706, 31/4709, A61P1/02, 1/04,  
3/10, 5/14, 7/00, 7/02, 9/00, 9/10, 9/14, 11/00, 11/02,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
STN/CAS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93/19755 A1 (SMITH-KLINE BEECHAM PLC.), 14 October, 1993 (14.10.93), In general formula(I), Y <sub>1</sub> :NR <sup>0</sup> , R <sup>0</sup> : alkylcarbonyl, R <sub>1</sub> : hydrogen, R <sub>2</sub> : formula(a), A:>C=O, R <sub>3</sub> : hydrogen, alkyl, aryl, heterocyclic compound & AU 3765193 A & GB 9207400 A & CA 2133470 A & MX 9301879 A & ZA 9302303 A & EP 633778 A & JP 7-505381 A	1-29, 31
P, X	WO 03/105849 A1 (RHEOGENE, INC.), 24 December, 2003 (24.12.03), (Family: none)	1-27, 31

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
10 February, 2004 (10.02.04)

Date of mailing of the international search report  
24 February, 2004 (24.02.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15608

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/017165 A1 (Pfizer Products Inc.), 30 March, 2000 (30.03.00), & BR 9913855 A & EE 200100167 A & US 6489478 B1 & ZA 2001001745 A & NO 2001001349 A & HR 2001000200 A & BR 105429 A & JP 2002-526476 A	1-27, 31

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15608

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 30  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention as set forth in claim 30 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/15608

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 11/06, 13/12, 17/00, 17/02, 17/04, 17/06, 21/00, 21/04,  
25/00, 25/02, 25/04, 25/28, 27/02, 29/00, 29/02, 31/04,  
31/10, A61P33/02, 35/00, 35/02, 35/04, 37/04, 37/06, 37/08,  
43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 11/06, 13/12, 17/00, 17/02, 17/04, 17/06, 21/00, 21/04,  
25/00, 25/02, 25/04, 25/28, 27/02, 29/00, 29/02, 31/04,  
31/10, A61P33/02, 35/00, 35/02, 35/04, 37/04, 37/06, 37/08,  
43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D215/44, 221/14, 401/06, 401/12, 401/14, 405/06, 405/14, 409/06, 409/14, A61K31/4706, 31/4709, A61P1/02, 1/04, 3/10, 5/14, 7/00, 7/02, 9/00, 9/10, 9/14, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/02, 17/04, 17/06, 21/00, 21/04, 25/00, 25/02, 25/04, 25/28, 27/02, 29/00, 29/02, 31/04, 31/10,

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>7</sup> C07D215/44, 221/14, 401/06, 401/12, 401/14, 405/06, 405/14, 409/06, 409/14, A61K31/4706, 31/4709, A61P1/02, 1/04, 3/10, 5/14, 7/00, 7/02, 9/00, 9/10, 9/14, 11/00, 11/02, 11/06, 13/12, 17/00, 17/02, 17/04, 17/06, 21/00, 21/04, 25/00, 25/02, 25/04, 25/28, 27/02, 29/00, 29/02, 31/04, 31/10,

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使った電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
STN/CAS

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 93/19755 A1 (SMITH-KLINE BEECHAM PLC) 1993.10.14 一般式 (I) において、 $Y_1: NR^0$ 、 $R^0$ : アルキルカルボニル、 $R_4$ : 水素、 $R_5$ : 式 (a)、 $A: >C=O$ 、 $R_6$ : 水素、アルキル、アリアル、複素環である化合物 & AU 3765193 A & GB 9207400 A & CA 2133470 A & MX 9301879 A & ZA 9302303 A & EP 633778 A & JP 7-505381 A	1-29, 31

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 02. 2004

国際調査報告の送付日

24. 2. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JPO)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

印

4 C 8 5 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 03/105849 A1 (RHEOGENE, INC.) 2003.12.24 (ファミリーなし)	1-27, 31
X	WO 00/017165 A1 (Pfizer Products Inc.) 2000.03.30 & BR 9913855 A & EE 200100167 A & US 6489478 B1 & ZA 2001001745 A & NO 2001001349 A & HR 2001000200 A & BG 105429 A & JP 2002-526476 A	1-27, 31

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 30 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

- A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き  
A61P33/02, 35/00, 35/02, 35/04, 37/04, 37/06, 37/08, 43/00
- B. 調査を行った分野 の続き  
A61P33/02, 35/00, 35/02, 35/04, 37/04, 37/06, 37/08, 43/00